

Reid  
n/07/03  
Handwritten  
09/925618

51760

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 40 380.8

**Anmeldetag:** 11. August 2000

**Anmelder/Inhaber:** Schering Aktiengesellschaft, Berlin/DE

**Bezeichnung:** Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques, Tumoren und Nekrosen

**IPC:** A 61 K, C 07 F, C 07 H



Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Januar 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

PATENTANWÄLTE  
**GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG**

European Patent and Trademark Attorneys  
Patente Marken Design Lizenzen



GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG Schützenstraße 15-17, 10117 Berlin

Klaus W. Gulde, Dipl.-Chem.  
Jürgen D. Hengelhaupt, Dipl.-Ing.  
Dr. Marlene K. Ziebig, Dipl.-Chem.  
Wilfried H. Goesch, Dipl.-Ing.  
Schützenstraße 15-17  
D-10117 Berlin  
Tel.: 030/264 13 30  
Fax: 030/264 18 38  
e-mail: [PatentAttorneys.GHZ@t-online.de](mailto:PatentAttorneys.GHZ@t-online.de)  
Internet: <http://www.berlin-patent.net>

Unser Zeich./our reference  
**P78499DE-Zie**

Datum/date  
Berlin, 11. August 2000

Schering Aktiengesellschaft  
Müllerstraße 178

13353 Berlin

---

**Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen als  
Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques,  
Tumoren und Nekrosen**

---

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration  $< 10^{-3}$  mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser ( $2 R_h$ )  $> 1$  nm und eine Protonen-Relaxivity im Plasma ( $R^1$ )  $> 10$  l/mmol-s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging sowohl zur Darstellung von Plaques, Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von nekrotischem Gewebe und Tumorgewebe.

---

**Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques, Tumoren und Nekrosen**

---

**Beschreibung**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration  $< 10^{-3}$  mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser ( $2 R_h$ )  $> 1$  nm und eine Protonen-Relaxivität im Plasma ( $R^1$ )  $> 10$  l /mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging sowohl zur Darstellung von Plaques, Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von nekrotischem Gewebe und Tumorgewebe. Es hat sich gezeigt, dass perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit den genannten Eigenschaften für die unabhängige Darstellung von Plaques, Tumoren und Nekrosen mit Hilfe des MR-Imaging hervorragend geeignet sind und gleichzeitig auch den diagnostisch wichtigen Bereich des Infarkt- und Nekroseimaging abdecken können.

Arteriosklerose ist die wichtigste und häufigste krankhafte Veränderung der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lichtungseinstengung. Sie stellt die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen dar. Die Gefäßwandveränderungen führen durch Lipideinlagerung, Bindegewebsvermehrung und Verkalkung mit unregelmäßiger Verteilung zur Wandinstabilität, Gefäßverengung und zur Ablagerung von Gerinnseln. Ursache der Erkrankung sind zahlreiche exogene und endogene Noxen bzw. Krankheiten, z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperfibrinogenämie, Diabetes mellitus, Toxine, Nicotin, Antigen-Antikörper-Komplexe, Entzündungen, Hypoxie, psychischer Stress, Alter und familiäre



5

Belastung. Diese führen zur Störung der Integrität der Gefäßinnenwand, zur Störung der Wachstumskontrolle von glatten Muskelzellen der Gefäßwand und zur Beeinträchtigung des Abbaus gealterter Zellbestandteile. Eine Behandlung der Arteriosklerose selbst ist nicht möglich, das Ziel ärztlicher Bemühungen ist die Vorbeugung durch Verminderung der Risikofaktoren, z.B. mittels Lipidsenker.

Die Diagnose der Arteriosklerose in der klinischen Praxis erfolgt zur Zeit hauptsächlich durch Angiographie als Gold Standard. Die Limitierung bei allen Verfahren, die auf die Messung der Reduktion des Gefäßlumen beruhen, ist jedoch das Frühstadium der Erkrankung, das durch eine Verdickung der Gefäßwand bei normalem Gefäßlumen gekennzeichnet ist (Glagov S, Zarins CK. Quantitating atherosclerosis. In: Bond MG, Insull W, Glagov S, Chandler AB, Cornhill JF (eds.). Clinical Diagnosis of Atherosclerosis. Quantitative Methods of Evaluation. New York: Springer-Verlag, 1983, 11-35). Eine weitere Methode zur diagnostischen Beurteilung von Gefäßwand und -lumen ist der intravaskuläre oder perkutane Ultraschall.

Die Magnetische Kernspinresonanztomographie (MRT) ist ein modernes, nicht-invasives radiologisches Verfahren, das mit einer sehr guten räumlichen und zeitlichen Auflösung die Darstellung von physiologischen und pathophysiologischen Strukturen ermöglicht. Die Verwendung spezifischer Kontrastmittel mit selektiver Anreicherung in bestimmten Geweben und Organen kann dabei den diagnostischen Wert bedeutend erhöhen. Kontrastmittelzubereitungen mit selektiver Anreicherung in arteriosklerotischen Plaques könnten Lokalisation und Grad der Erkrankung zu einem frühen Zeitpunkt erfassen und damit eine zielgerichtete Therapie und Prophylaxe ermöglichen, und deshalb setzte schon früh die Suche nach geeigneten Kontrastmitteln ein.

So werden in dem US. Patent 4,577,636 Hema-toporphyrinderivate als Kontrastmittel für die Detektion atherosklerotischer Plaques beansprucht. Als Methoden werden die Szintigraphie, das Röntgen, die Fluoreszenz und für paramagnetische Metalloporphyrine auch die NMR-Spektrometrie genannt. Als para-magnetische Ionen werden Gd, Cr, Co, Ni, Ag und Eu aufgeführt.

Nachteil bei diesen Verbindungen ist, daß sich die Porphyrine in der Haut ablagern und Verfärbungen verursachen, die bis zu mehreren Wochen andauern können. Darüber hinaus führen sie zu einer Photosensibilisierung. Weiterhin besteht die Gefahr, daß bei einer langen Verweilzeit *in vivo* das Metalloporphyrin das Metall verliert.

In der Anmeldung WO 95/ 09856 werden Metalloporphyrine (Deuteroporphyrine) für Diagnose und Therapie von Plaques beansprucht. Als diagnostische Methode wird das MRI genannt. Auch für diese Porphyrine gilt, daß sie Verfärbungen der Haut hervorrufen.

In der Anmeldung WO 95/09013 werden Konjugate aus spezifisch bindenden Polypeptiden und Metallkomplexen beansprucht. Diese Verbindungen sollen auch an Plaques binden und so deren Diagnose und Therapie ermöglichen. Als diagnostische Methoden werden Szintigraphie, Computertomographie und MRI genannt. Während die Szintigraphie experimentell belegt ist, fehlen Angaben für das MRI.

In dem US Patent 5,807,536 werden markierte Phycocyanine als Kontrastmittel für das Imaging von Plaques beansprucht. Als diagnostische Methoden werden hier Röntgen, Computertomographie, Szintigraphie, SPECT und MRI genannt. Experimentell belegt wird die Szintigraphie.

Aus der Literatur sind zahlreiche Kontrastmittel für das Infarkt- und Nekroseimaging bekannt. Schon früh erfolgten Versuche, die Lokalisation von Infarkten und Nekrosen durch Einsatz von Kontrastmitteln bei nichtinvasiven Verfahren wie Szintigraphie oder Kernspintomographie zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für das Nekroseimaging einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild. So beschreiben Winkelmann und Hoyes in *Nature*, 200, 903 (1967), daß sich Mangan-5,10,15,20-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)-porphyrin (TPPS) selektiv im nekrotischen Teil eines Tumors anreichert.

Lyon et al. (*Magn. Res. Med.* 4, 24 (1987)) dagegen beobachteten, daß sich Mangan-TPPS im Körper verteilt, und zwar in Niere, Leber, Tumor und nur zu

einem geringen Teil in den Muskeln. Interessant ist dabei, daß die Konzentration im Tumor erst am 4. Tag ihr Maximum erreicht und das auch nur, nachdem die Autoren die Dosis von 0.12 mmol/kg auf 0.2 mmol/kg gesteigert hatten. Die Autoren sprechen daher auch von einer nichtspezifischen Aufnahme des TPPS in den Tumor. Bockhurst et al. wiederum berichten in *Acta Neurochir* 60, 347 (1994, Suppl.), daß MnTPPS selektiv an Tumorzellen bindet.

Foster et al. (J. Nucl. Med. 26, 756 (1985)) ihrerseits fanden, daß sich  $^{111}\text{In}$ -5,10,15,20-Tetrakis-(4-N-methyl-pyridinium)-Porphyrin (TMPyP) nicht im nekrotischen Teil, sondern in den lebenden Randschichten anreichert. Daraus zu folgern, daß eine Porphyrin-Gewebe-Wechselwirkung besteht, ist naheliegend, aber nicht zwingend.

In Circulation Vol. 90, No. 4, Teil 2, Seite 1468, Abstract No. 2512 (1994) berichten Ni et al., daß sie mit einem Mangan-Tetraphenyl-Porphyrin (Mn-TPP) und einem Gadolinium-Mesoporphyrin (Gd-MP) Infarktbereiche darstellen können. In der internationalen Patentanmeldung WO 95/31219 wurden beide Substanzen zum Infarkt- und Nekroseimaging eingesetzt. Die Autoren Marchal und Ni schreiben (siehe Beispiel 3), daß für die Verbindung Gd-MP der Metallgehalt der Infarkt-Niere ähnlich hoch war wie der des nichtinfarzierten Organs, daß er jedoch für das Myokard beim infarzierten Gewebe (Beispiel 1) neunmal so groß war. Erstaunlich war, daß das Verhältnis der Signalintensitäten beim MRI für infarziertes im Vergleich zum gesunden Gewebe in beiden Fällen mit 2.10 bzw. 2.19 vergleichbar hoch war. Weitere Metalloporphyrine sind in der Anmeldung DE 19835082 (Schering AG) beschrieben worden.

Porphyrine neigen dazu, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung führt. Die Sensibilisierung kann Tage, ja sogar Wochen andauern. Dies ist ein unerwünschter Nebeneffekt bei der Verwendung von Porphyrinen als Diagnostika. Außerdem ist der therapeutische Index für die Porphyrine nur sehr klein, da z.B. für Mn-TPPS eine Wirkung erst bei einer Dosis von 0.2 mmol/kg einsetzt, die LD<sub>50</sub> aber bereits bei 0.5 mmol/kg liegt.



In DE 19646762 wird die Szintigraphie ebenfalls als diagnostische Methode eingesetzt. In der Schrift werden Metallchelate als Radiosensitizer zur Therapie hypoxischer Tumore und zur Diagnostik hypoxischer Zustände und Nekrosen beansprucht. Im beschreibenden Teil werden als diagnostische Verfahren die NMR-Diagnostik, die Röntgendiagnostik und die Radiodiagnostik genannt.

In der deutschen Anmeldung DE 19824653 werden Porphyrine als nekroseaffine Substanzen für die Therapie von Tumoren beansprucht. In der Anmeldung wird ausgeführt, daß sich die Verbindungen in den nekrotischen und hypoxischen Arealen von Tumoren anreichern. Die Verbindungen können für diagnostische Zwecke in Form ihrer Metallderivate mit paramagnetischen Ionen bzw. Radioisotopen eingesetzt werden.

Beiden Anmeldungen – DE 19646762 und DE 19824653 – ist gemeinsam, daß die Darstellung von Nekrosen und Tumor nicht unabhängig voneinander erfolgt, sondern daß die Nekrose Teil des Tumors ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Kontrastmittel für das MR-Imaging zur Verfügung zu stellen, die sowohl zur Darstellung von Plaques, Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von Nekrosen und Tumoren geeignet sind.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass perfluoralkylhaltige Metallkomplexe, die eine kritische Mizellbildungskonzentration  $< 10^{-3}$  mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser ( $2 R_h$ )  $> 1$  nm und eine Protonen-Relaxivity im Plasma ( $R^1$ )  $> 10$  l/mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques sehr gut geeignet sind. Daneben können diese Verbindungen außerdem sowohl zur Darstellung von Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von nekrotischem Gewebe und Tumorgewebe eingesetzt werden.

Als für die erfindungsgemäße Verwendung geeignete perfluoralkylhaltige Metallkomplexe werden amphiphile Verbindungen verstanden, die als unpolaren Teil eine Perfluoralkylseitenkette im Molekül aufweisen, die ggf. über einen lipophilen Linker mit dem Gesamtmolekül verbunden ist. Der polare Teil

der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch ein oder mehrere Metallkomplexe und gegebenenfalls vorhandene weitere polare Gruppen gebildet.

In wässrigen Systemen zeigen diese amphiphilen Moleküle die für klassische Tenside (wie z.B. Natriumdodecylsulfat, SDS) charakteristischen Eigenschaften. So setzen sie die Oberflächenspannung des Wassers herab. Durch Tensiometrie lässt sich die sogenannte CMC (Kritische Mizellbildungskonzentration in mol/l) bestimmen. Hierzu wird die Oberflächenspannung in Abhängigkeit zu der Konzentration des zu vermessenden Stoffes bestimmt. Die CMC lässt sich aus dem Verlauf der erhaltenen Funktion Oberflächenspannung (c) ausrechnen. Die kritische Mizellbildungskonzentration der erfindungsgemäßen Verbindungen muß  $< 10^{-3}$  mol/l sein, vorzugsweise  $< 10^{-4}$  mol/l.

Die erfindungsgemäßen amphiphilen Verbindungen sind in Lösung assoziiert und liegen als Aggregate vor. Die Größe (2 Rh) derartiger Aggregate (z.B. Mizellen, Stäbchen, Oblaten etc.) lässt sich mit Hilfe der Photon-Correction-Spectroscopy (PCS) bestimmen.

Als zweites Kriterium dient daher der hydrodynamische Mizelldurchmesser 2 Rh, der  $> 1$  nm sein muß. Besonders sind erfindungsgemäß solche perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe geeignet, deren 2 Rh  $\geq 3$  nm beträgt, ganz besonders bevorzugt  $> 4$  nm.

Sowohl die Bestimmung der CMC als auch die Photonenkorrelationsspektroskopie werden in H.-D. Dörfler, „Grenzflächen- und Kolloidchemie“, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, VSH 1994 beschrieben.

Als drittes Kriterium dient die Protonen-Relaxivity in Plasma ( $R^1$ ) bei 40°C und einer Feldstärke von 0,47 Tesla. Die Relaxivity, die in [l/mmol.s] angegeben wird, ist das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit  $T^1$  der Protonen. Für den erfindungsgemäßen Zweck muß die Relaxivity möglichst

hoch sein und > 10 l/mmol-s betragen, vorzugsweise > 13 l/mmol-s, besonders bevorzugt > 15 l/mmol-s.

Die Relaxivity  $R^1$  [l/mmol-s] der erfindungsgemäßen MR-Kontrastmittel wurde mit dem Gerät Minispec P 20 der Fa. Bruker bestimmt. Die Messungen wurden bei 40 °C und einer Feldstärke von 0,47 Tesla durchgeführt. Von jeder T1-Sequenz : 180° -TI -90°, Inversion Recovery, wurden 8 Meßpunkte aufgenommen. Als Medium diente Rinderplasma der Fa. Kraeber. Die Kontrastmittelkonzentrationen [mmol/l] lagen in den Ansätzen zwischen 0,30 und 1,16.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als bevorzugte Verbindungen die Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß der Ansprüche 8 bis 11 eingesetzt. Dabei handelt es sich um bekannte Verbindungen, die in WO 97/26017 beschrieben sind. Auch deren Herstellung kann dieser WO-Schrift entnommen werden. Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass diese Verbindungen auch als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Plaques sehr gut geeignet sind. Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen werden die Metallkomplexe I-IV, VI und XI-XIII (vgl. auch Tabelle 1) eingesetzt.

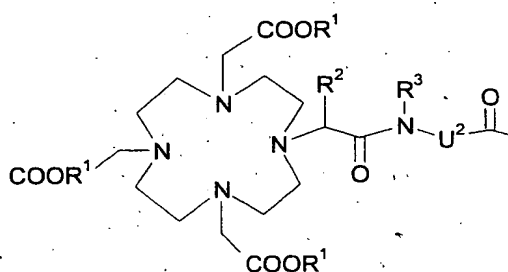
In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als bevorzugte Verbindungen solche der allgemeinen Formel Ia gemäß der Ansprüche 12 bis 21 eingesetzt. Diese Verbindungen sind bekannt und in WO 99/01161 beschrieben. Ihre Verwendung als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Plaques wurde bisher noch nicht beschrieben. Von diesen Verbindungen kommt ganz besonders bevorzugt der Metallkomplex XIV (vgl. Tabelle 1) zur Anwendung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die makrocyclischen Perfluoralkylverbindungen der allgemeinen Formel Ib



worin

K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIb



(IIb)

bedeutet,

wobei

R¹ für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70,

R² und R³ für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₇-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, -CH₂OH oder -CH₂-OCH₃, und

U² für den Rest L¹, wobei L¹ und U² unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können, steht,

A¹ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5 -OR⁹-Gruppen, mit R⁹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C₁-C₇-Alkylrestes, oder -L¹-Rᶠ bedeutet,

L¹ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-Alkylengruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NH-CO-Gruppen, 1-5 -CO-NH-Gruppen, durch eine gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome, 1-2 -N(B¹)-SO₂-Gruppen, und/oder 1-2 -SO₂-N(B¹)-Gruppen mit B¹ in der Bedeutung von A¹, eine NHCO-Gruppe, eine CONH-Gruppe, eine N(B¹)-SO₂-Gruppe, oder eine -SO₂-N(B¹)-Gruppe und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest Rᶠ, bedeutet und



$R^F$  einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel  $C_nF_{2n}E$ ,

wobei  $n$  für die Zahlen 4-30 steht und

$E$  für ein endständiges Fluoratom, Chloratom, Bromatom, Iodatom oder ein Wasserstoffatom steht,

bedeutet,

und gegebenenfalls vorhandene Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können, eingesetzt werden.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt sind, so muß das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 und 58-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Kobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Eisen(III)- und Mangan(II)-ionen.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)-, und Ytterbium(III)-ionen, insbesondere Dysprosium(III)-ionen.

Die Alkylgruppen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^9$  können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielfhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl genannt.

Bevorzugt werden für  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^9$  Wasserstoff und  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppen, besonders bevorzugt Wasserstoff und die Methylgruppe.

Die Benzylgruppe und die Phenylgruppe  $R^2$ ,  $A^1$  und  $B^1$  können im Phenylring substituiert sein. Als Substituent kommt die COOH-Gruppe in Frage.

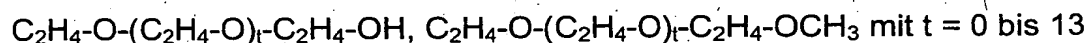
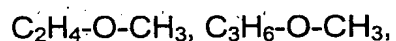
Enthält die Verbindung der Formel Ib gleichzeitig die Reste  $L^1$  und  $U^2$ , so können  $L^1$  und  $U^2$  voneinander verschieden sein.

Die  $C_1$ - $C_{30}$ -Alkylengruppen  $U^2$  können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielfürhaft seien Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, n-Pentylen, 1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 3-Methylbutylen, 1,2-Dimethylpropylen, genannt.

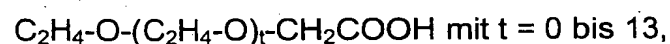
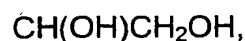
Für  $U^2$  in der Bedeutung Alkylen werden  $C_1$ - $C_{10}$  Alkylengruppen bevorzugt, besonders bevorzugt sind  $C_1$ - $C_4$  Alkylengruppen.

Die  $C_1$ - $C_{30}$ -Alkylgruppen  $A^1$  können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielfürhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, genannt.

Die  $C_1$ - $C_{30}$ -Alkylgruppen  $A^1$  können durch 1-15 Sauerstoffatome unterbrochen, und/oder mit 1-10 Hydroxy-, 1-5 Alkoxy- oder 1-2 COOH-Gruppen substituiert sein wie z.B.



$C_2H_4OH$ ,  $C_3H_6OH$ ,  $C_4H_8OH$ ,  $C_5H_{10}OH$ ,  $C_6H_{12}OH$ ,  $C_7H_{14}OH$ , sowie ihre verzweigten Isomeren,



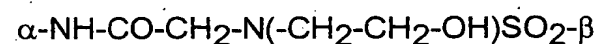
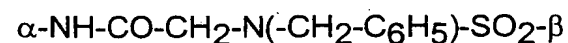
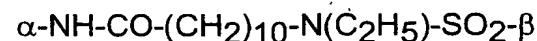
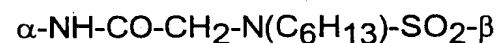
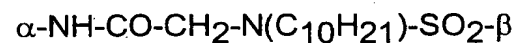
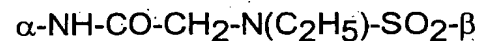
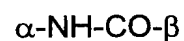
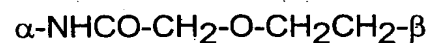
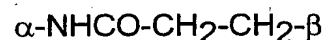
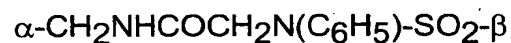
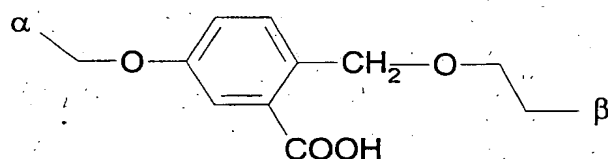
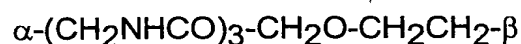
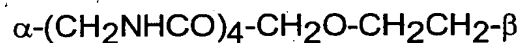
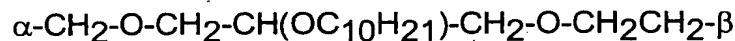
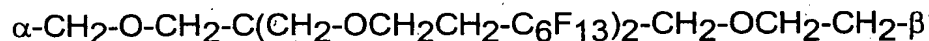
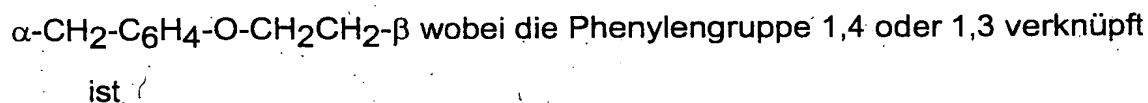
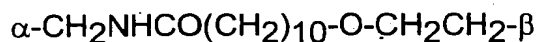
$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-C_nF_{2n}E$  mit  $t = 0$  bis 13,  $n = 4$  bis 20 und  $E$  = ein Fluor-, Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Iodatome.

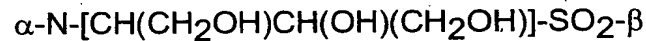
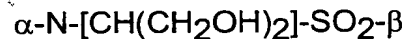
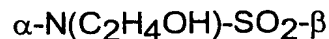
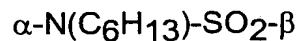
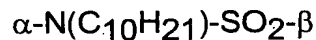
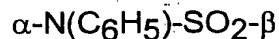
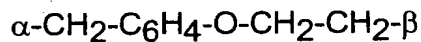
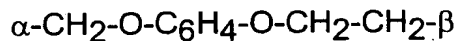
Bevorzugte Bedeutungen für  $A^1$  sind Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  
 $C_2H_4-O-CH_3$ ,  $C_3H_6-O-CH_3$ ,  
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OH$ ,  $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OCH_3$  mit  $x = 0$  bis 5,  
 $C_2H_4OH$ ,  $C_3H_6OH$ ,  
 $CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$ , mit  $y = 1-6$   
 $CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$ ,  
 $(CH_2)_wCOOH$  mit  $w = 1$  bis 10,  
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-CH_2COOH$  mit  $x = 0$  bis 5,  
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-C_nF_{2n}E$  mit  $x = 0$  bis 5,  $n = 4$  bis 15 und  $E$  = ein Fluor-  
atom.

Enthält die Verbindung der allgemeinen Formel Ib zwei Reste  $L^1-R^F$ , so können diese Reste verschieden voneinander sein.

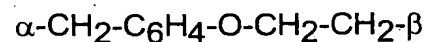
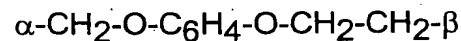
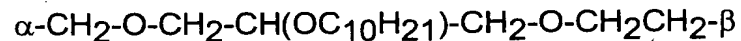
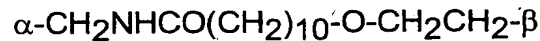
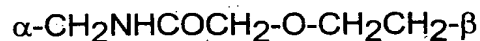
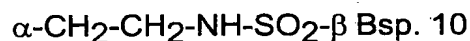
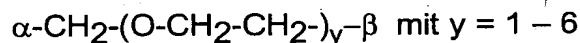
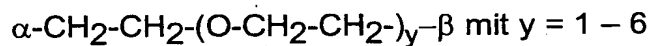
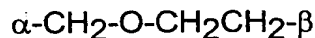
Für die Reste  $L^1$  seien beispielhaft genannt, wobei  $\alpha$  für die Bindung an das Stickstoffatom und  $\beta$  für die Bindung an den Rest  $R^F$  steht:

$\alpha-(CH_2)_s-\beta$  mit  $s = 1 - 15$   
 $\alpha-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)_y-\beta$  mit  $y = 1 - 6$   
 $\alpha-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)_y-\beta$  mit  $y = 1 - 6$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-\beta$   
 $\alpha-CH_2-CH_2-NH-SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_{10}H_{21})-SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-(CH_2)_{10}-N(C_2H_5)-SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2-NHCO-(CH_2)_{10}-S-CH_2CH_2-\beta$   
 $\alpha-CH_2NHCOCH_2-O-CH_2CH_2-\beta$





Bevorzugt werden:



Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind die Reste L<sup>1</sup> der in den Beispielen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung genannten Verbindungen.

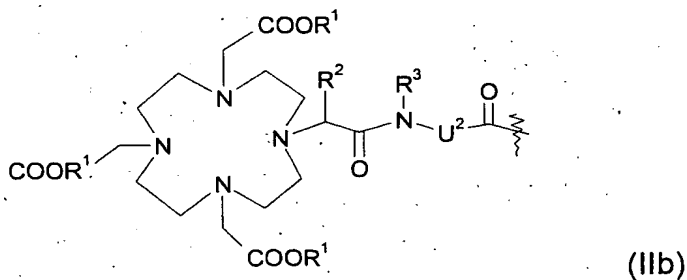
Bevorzugte Reste B<sup>1</sup> sind Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylreste, die gegebenenfalls durch 1-5 Sauerstoffatome unterbrochen, und/oder gegebenenfalls substituiert sind mit 1-5 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5-OR<sup>g</sup>-Gruppen, mit R<sup>g</sup> in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrestes.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel  
Ib



mit

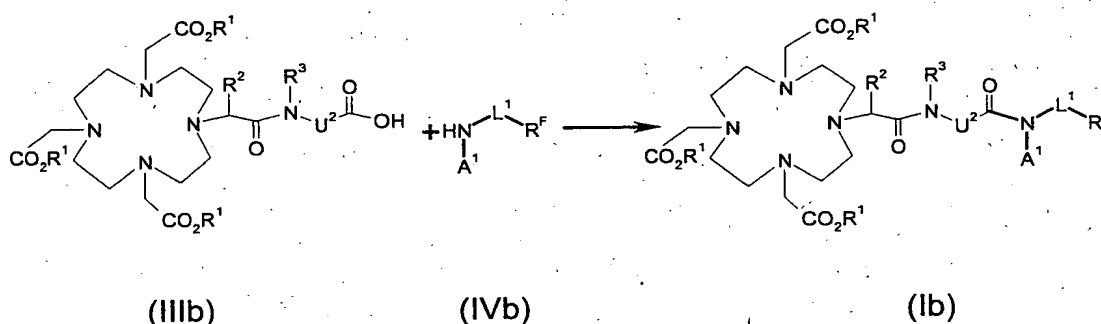
K in der Bedeutung eines Komplexbildners oder eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel IIb



kann nach folgenden Verfahren erfolgen:

### Verfahren A.

Die Carbonsäure der Formel IIIb enthält bereits das Metallionenäquivalent  $R^1$ .



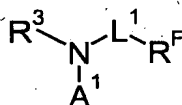
Die gegebenenfalls in situ aktivierte Carbonsäure IIIb mit  $R^1$  in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents wird mit einem Amin IVb in einer Kupplungsreaktion zu einem Amid Ib umgesetzt.

Dieses Verfahren zur Herstellung von Metallkomplexcarbonsäureamiden ist aus DE 196 52 386 bekannt.

Das in die Kupplungsreaktion eingesetzte Gemisch aus Metallkomplexcarbonsäure IIIb, die gegebenenfalls vorhandene Carboxy- und/oder Hydroxygruppen in geschützter Form enthält, und mindestens einem lösungsvermittelndem Stoff in einer Menge bis zu 5, vorzugsweise 0,5-2 Moläquivalenten bezogen auf die Metallkomplexcarbonsäure kann sowohl in einer vorgeschalteten Reaktionsstufe hergestellt und (z.B. durch Eindampfen, Gefriertrocknung oder Sprühtrocknung einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Lösung der Bestandteile oder durch Fällung mit einem organischen Lösungsmittel aus einer derartigen Lösung) isoliert werden und anschließend in DMSO mit wasserabspaltendem Reagenz und gegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff umgesetzt werden als auch in situ gegebenenfalls durch Zusatz von lösungsvermittelndem/n Stoff(en) zur DMSO-Suspension von Metallkomplexcarbonsäure, wasserabspaltendem Reagenz und gegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff gebildet werden.

Die nach einem dieser Verfahren hergestellte Reaktionslösung wird zur Vorbehandlung (Säureaktivierung) 1 bis 24, vorzugsweise 3 bis 12 Stunden bei Temperaturen von 0 bis 50° C; vorzugsweise bei Raumtemperatur, gehalten.

Anschließend wird ein Amin der allgemeinen Formel IVb



(IVb)

worin die Reste  $\text{R}^3$ ,  $\text{L}^1$ ,  $\text{R}^F$  und  $\text{A}^1$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, ohne Lösungsmittel oder gelöst, zum Beispiel in Dimethylsulfoxid, Alkoholen wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol oder deren Gemischen, Formamid, Dimethylformamid, Wasser oder Mischungen der aufgeführten Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylsulfoxid, in Wasser oder in mit Wasser gemischten Lösungsmitteln, zugesetzt. Zur Amidkupplung wird die so erhaltene Reaktionslösung bei Temperaturen von 0 bis 70° C, vorzugsweise 30 bis 60° C, 1 bis 48, vorzugsweise 8 bis 24 Stunden gehalten.

In einigen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, das Amin in Form seiner Salze, z.B. als Hydrobromid oder Hydrochlorid in die Reaktion einzusetzen. Zur Freisetzung des Amins wird eine Base wie z.B. Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Tripropylamin, Tributylamin, Lithiumhydroxid, Lithiumcarbonat, Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat zugesetzt.

Die gegebenenfalls noch vorhandenen Schutzgruppen werden anschließend abgespalten.

Die Isolierung des Reaktionsprodukts erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden, vorzugsweise durch Ausfällung mit organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Aceton, 2-Butanon, Diethylether, Essigester, Methyl-t-butylether, Isopropanol oder deren Mischungen. Die weitere Reinigung kann beispielsweise durch Chromatographie, Kristallisation oder Ultrafiltration erfolgen.



Als lösungsvermittelnde Stoffe sind Alkali-, Erdalkali-, Trialkylammonium-, Tetraalkylammoniumsalze, Harnstoffe, N-Hydroxyimide, Hydroxyaryltriazole, substituierte Phenole und Salze von heterocyclischen Aminen geeignet. Beispielhaft genannt seien: Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithiumjodid, Natriumbromid, Natriumjodid, Lithiummethansulfonat, Natriummethansulfonat, Lithium-p-toluolsulfonat, Natrium-p-toluolsulfonat, Kaliumbromid, Kaliumjodid, Natriumchlorid, Magnesiumbromid, Magnesiumchlorid, Magnesiumjodid, Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat, Tetramethylammonium-p-toluolsulfonat, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Triethylammonium-p-toluolsulfonat, 2-Morpholinoethylsulfonsäure, 4-Nitrophenol, 3,5-Dinitrophenol, 2,4-Dichlorphenol, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, Harnstoff, Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Formamid sowie cyclische Harnstoffe, wobei die fünf erstgenannten bevorzugt sind.

Als wasserabspaltende Reagenzien dienen alle dem Fachmann bekannten Mittel. Beispielhaft genannt seien Carbodiimide und Onium-Reagenzien wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydroxychlorid (EDC), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) und O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), vorzugsweise DCCI.

In der Literatur sind zum Beispiel folgende geeignete Verfahren beschrieben:

- ◆ Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (und J.Chem. Research (S) 1996, 302).
- ◆ Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46: 1550 (1963).
- ◆ E. Wunsch et al., B. 100: 173 (1967).
- ◆ Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53: 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- ◆ Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J.

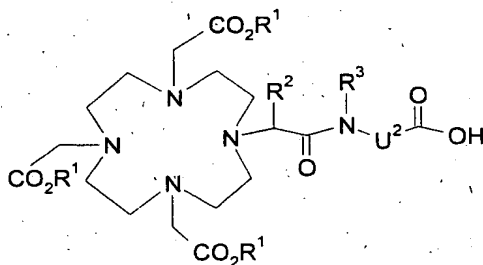
Pept. Prot. Res., 26: 493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547 (1951).

- ♦ Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91: 2691 (1969).
- ♦ Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42: 1653 (1959).
- ♦ Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

Als gegebenenfalls zu verwendende Kupplungs-Hilfsstoffe sind alle dem Fachmann bekannten geeignet (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. XV/2, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974). Beispielhaft genannt seien 4-Nitrophenol, N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, 3,5-Dinitrophenol und Pentafluorphenol. Bevorzugt sind 4-Nitrophenol und N-Hydroxysuccinimid, besonders bevorzugt ist dabei das erstgenannte Reagenz.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0° bis 50° C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z.B. tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure. [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991], im Falle von Benzylethern mit Wasserstoff/Palladium/Kohle.

Die Herstellung des Ausgangsmaterials, der Verbindungen der Formel IIIb,



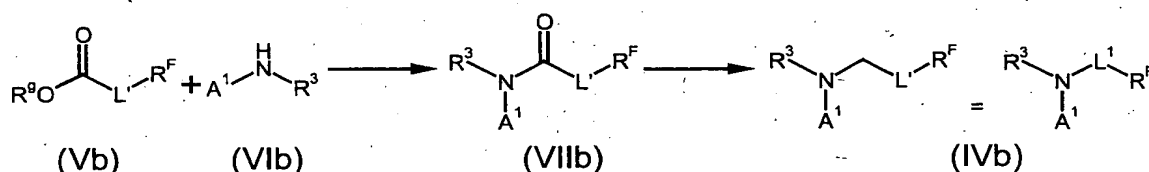
(IIIb),

ist aus DE 196 52 386 bekannt.

Die Amine der allgemeinen Formel IVb



sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder können nach folgendem Verfahren erhalten werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel Vb durch Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel VIb und anschließender Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel VIIb:



in denen

$\text{R}^F$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{L}^1$  und  $\text{R}^3$  die oben genannte Bedeutung haben, und  $\text{L}^1$  die Bedeutung der Gruppe  $\text{L}^1$  hat, bei der die  $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe noch fehlt, und  $\text{R}^9$  für Wasserstoff oder eine Methylgruppe steht.

Nach den bereits oben für die Aktivierung der Carbonsäure IIIb offenbarten in der Literatur beschriebenen Verfahren wird die Säure Vb vor der Umsetzung mit dem Amin VIb aktiviert. Für  $\text{R}^9$  in der Bedeutung einer Methylgruppe wird eine Aminolyse durchgeführt.

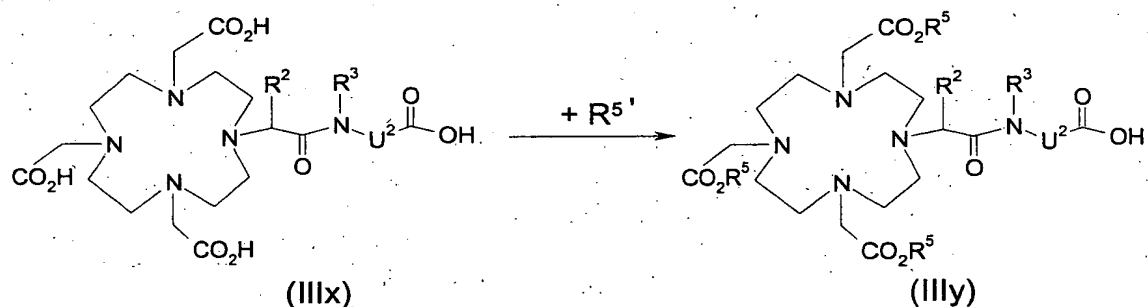
Die Verbindungen der allgemeinen Formel Vb sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder werden, wie in DE 196 03 033 offenbart, hergestellt.

Die Verbindungen der Formel VIb sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder können wie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, S. 680; J.E. Rickman and T. Atkins, Am. Chem. Soc., 96:2268, 1974, 96:2268; F. Chavez and A.D. Sherry, J. Org. Chem. 1989, 54:2990 beschrieben, hergestellt werden:

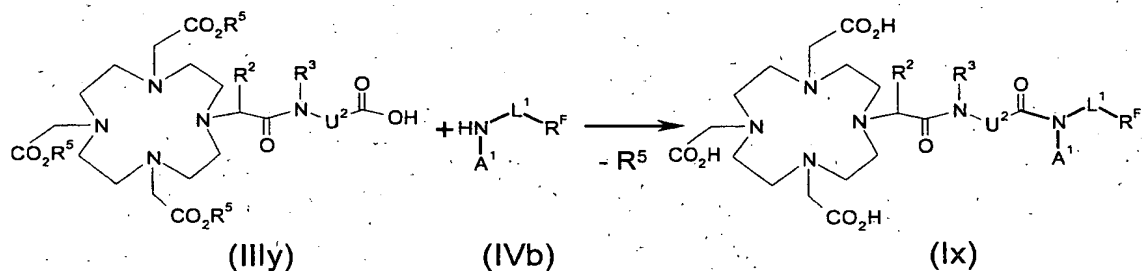
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IVb werden in an sich bekannter Weise [Helv. Chim. Acta, 77: 23 (1994)] durch Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel VII zum Beispiel mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid und Abspaltung der Schutzgruppen gewonnen.

### Verfahren B.

Als Ausgangsmaterial dient die Carbonsäure der Formel IIIx mit  $R^1$  in der Bedeutung von Wasserstoff – sie enthält noch kein Metallionenäquivalent  $R^1$ . Die Carboxylgruppen werden nach den dem Fachmann bekannten Verfahren geschützt und eine Verbindung der Formel IIIy erhalten, wobei  $R^5$  für eine beliebige Schutzgruppe und  $R^5$  für deren Vorstufe steht.



Als Carboxylschutzgruppe kommen z.B. geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis(p-Nitrophenyl)-methylgruppe sowie Trialkylsilylgruppen in Frage. Bevorzugt ist die t-Butylgruppe.



Die Umsetzung der geschützten Carbonsäure IIly mit dem Amin der Formel IVb und die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt wie unter Verfahren A beschrieben und in einem Folgeschritt wird die erhaltene Carbonsäure Ix noch mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der gewünschten Ordnungszahl umgesetzt wie es z.B. in DE 195 25 924 offenbart ist.

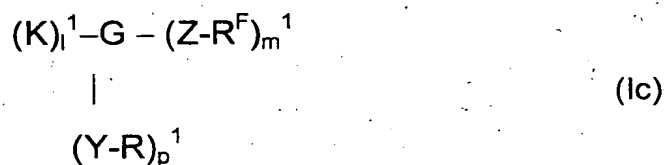
Enthält der aus Verfahren A oder B erhaltene Metallkomplex noch freie COOH-Gruppen, so können diese Gruppen auch als Salze physiologisch verträglicher anorganischer oder organischer Basen vorliegen.

Die Neutralisation eventuell noch vorhandener freier Carboxygruppen erfolgt dann mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amidn ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.

Erfindungsgemäß werden ganz besonders bevorzugt die Metallkomplexe V, VII, VIII, IX und X (vgl. Tabelle 1) eingesetzt.

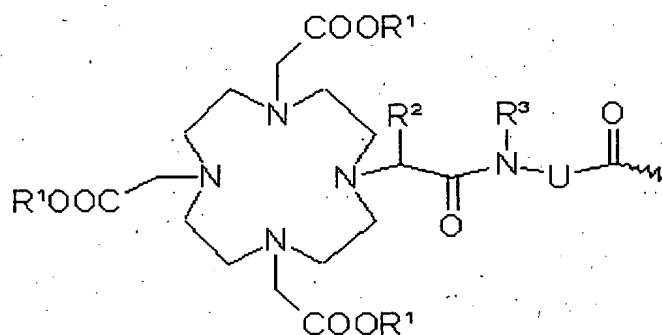
Diese Verbindungen der allgemeinen Formel Ib sind als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Plaques sehr gut geeignet.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel Ic



in der

- R einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt,
- R<sup>F</sup> eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,
- K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIc steht,



(IIc)

in der

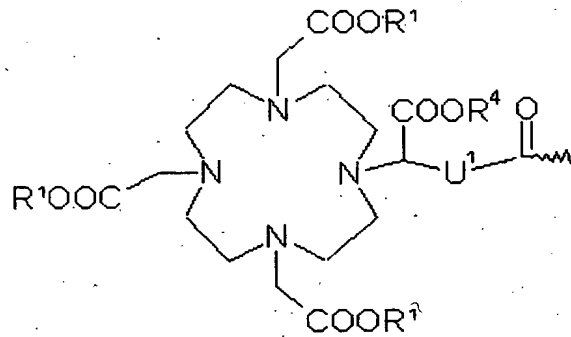
R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet, mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R<sup>1</sup> für Metallionenäquivalente stehen

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Benzyl, Phenyl, -CH<sub>2</sub>OH oder -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> darstellen und

U -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-ω-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-ω, eine Phenylengruppe, -CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>COOH)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-ω-, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-CH<sub>2</sub>-ω oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3 -CONH-gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>COOH-Gruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl- oder C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an -CO- steht,

oder

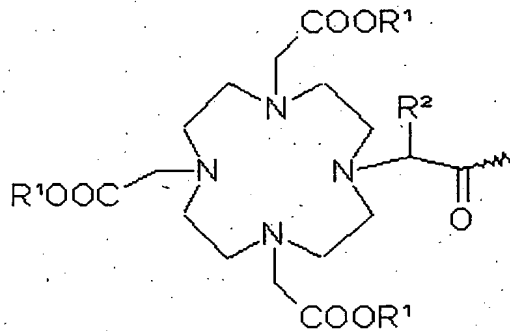
der allgemeinen Formel IIIc



(IIIc)

in der  $\text{R}^1$  die oben genannte Bedeutung hat,  $\text{R}^4$  Wasserstoff oder ein unter  $\text{R}^1$  genanntes Metallionenäquivalent darstellt und  $\text{U}^1$   $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega-$  darstellt, wobei  $\omega$  die Bindungsstelle an  $-\text{CO}-$  bedeutet

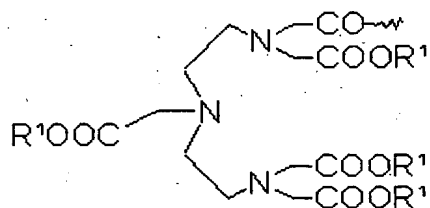
oder der allgemeinen Formel IVc



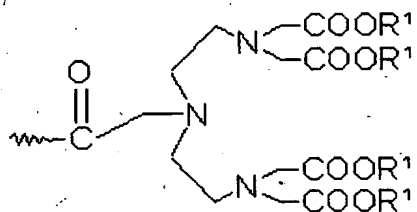
(IVc)

in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel VcA oder VcB



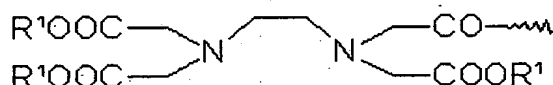
(VcA)



(VcB)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

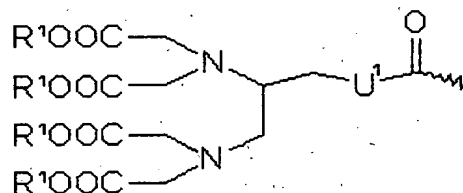
oder der allgemeinen Formel VIc



(VIc)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIIc



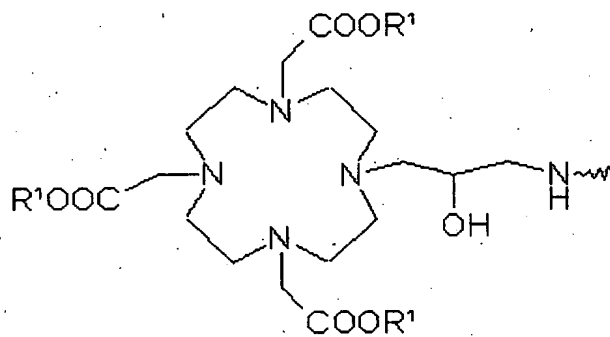
(VIIc)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

U¹ -C₆H₄-O-CH₂-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

oder der allgemeinen Formel VIIIc





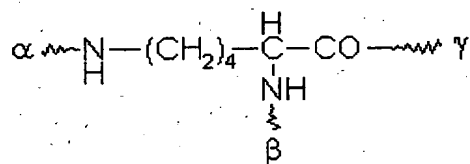
(VIIIc)

in der  $\text{R}^1$  die oben genannte Bedeutung hat,

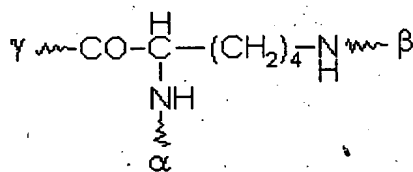
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

G für den Fall, daß K die Metallkomplexe IIc bis VIIc bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis j) darstellt

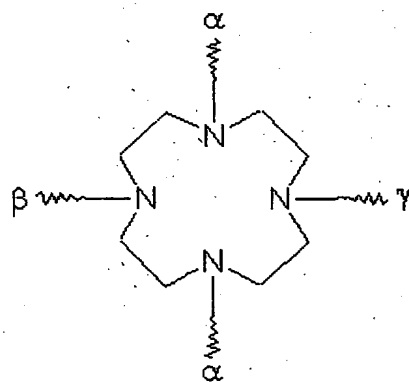
(a)



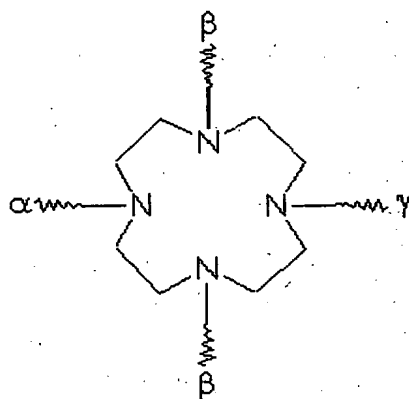
(b)



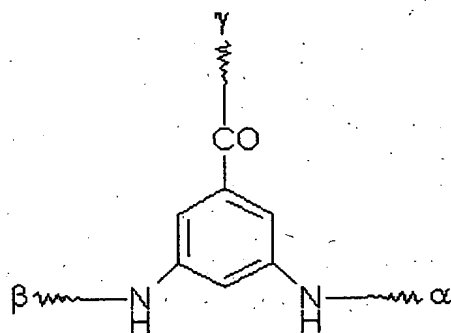
(c)



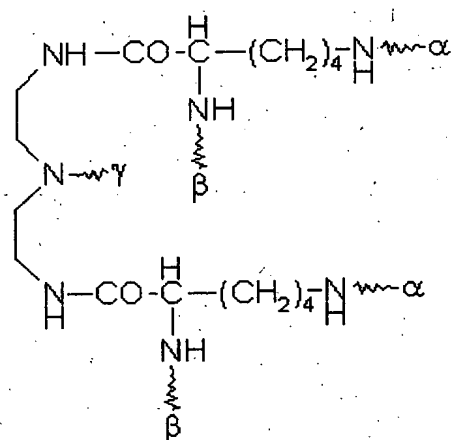
(d)



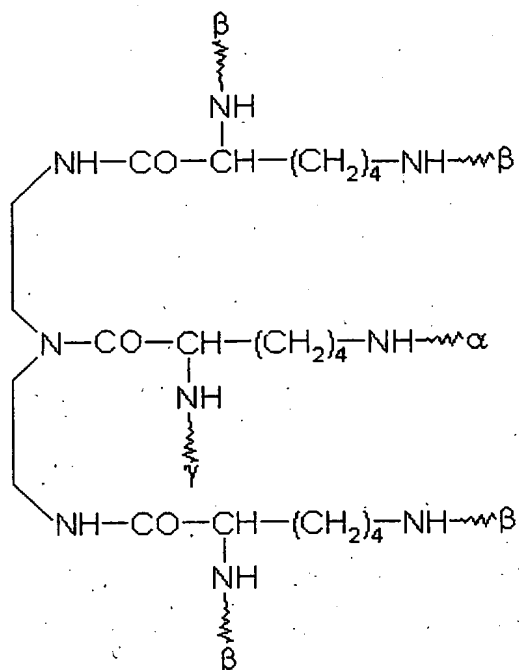
(e)



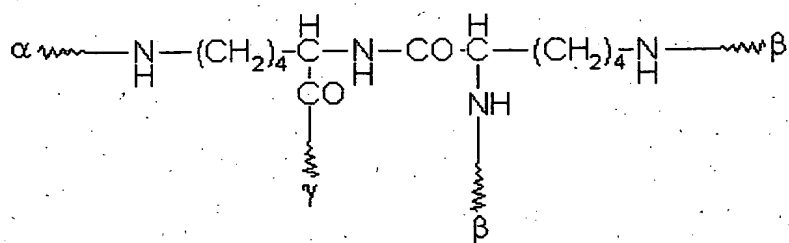
(f)



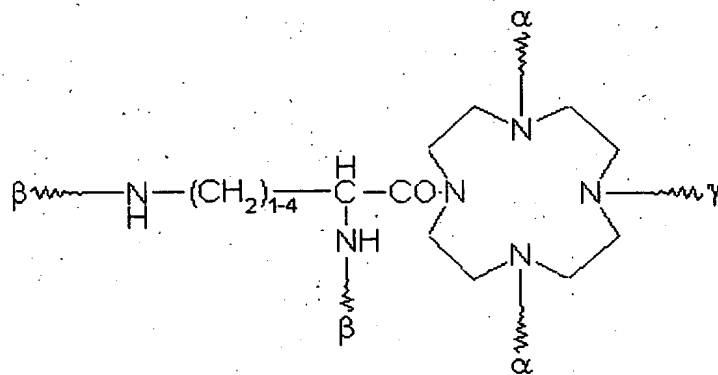
(g)



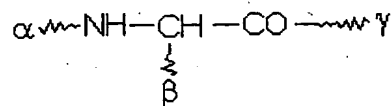
(h)



(i)



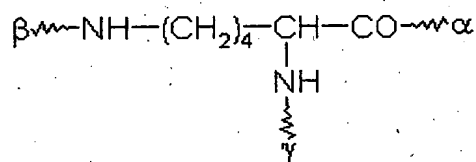
(j)



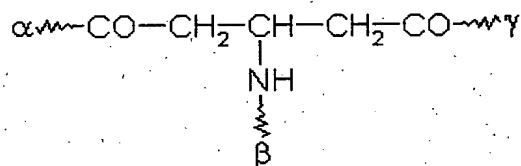
und

G für den Fall, daß K den Metallkomplex VIIIc bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus k) oder l) darstellt,

(k)



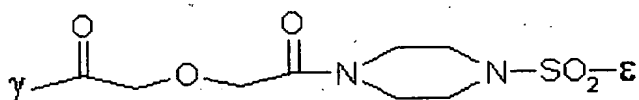
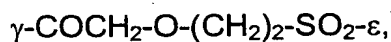
(l)



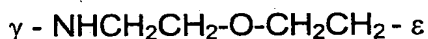
wobei  $\alpha$  die Bindungsstelle von G an den Komplex K bedeutet,  $\beta$  die Bindungsstelle von G zum Rest Y ist und  $\gamma$  die Bindungsstelle von G zum Rest Z darstellt

Y  $-\text{CH}_2-$ ,  $\delta-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CO}-\beta$ ,  $\delta-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$  oder  $\delta-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$  bedeutet, wobei  $\delta$  die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und  $\beta$  die Bindungsstelle zum Rest G ist

Z für



oder



steht, wobei  $\gamma$  die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und  $\epsilon$  die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest  $\text{R}^{\text{F}}$  bedeutet

und

$l^1, m^1$  unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten und

$p^1$  die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet,

eingesetzt werden.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt sind, so muß das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 und 58-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Kobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Eisen(III)- und Mangan(II)-ionen.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)- und Ytterbium(III)-ionen, insbesondere Dysprosium(III)-ionen.

In  $R^1$  gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sein.

Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ic sind solche mit dem Makrocyclus K der allgemeinen Formel IIc.

Der Rest U im Metallkomplex K bedeutet vorzugsweise  $-CH_2-$  oder  $C_6H_4-O-CH_2-\omega$ , wobei  $\omega$  für die Bindungsstelle an  $-CO-$  steht.

Die Alkylgruppen  $R^2$  und  $R^3$  im Makrocyclus der allgemeinen Formel IIc können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl genannt. Vorzugsweise bedeuten  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform steht  $R^2$  für Methyl und  $R^3$  für Wasserstoff.

Die Benzylgruppe oder die Phenylgruppe  $R^2$  oder  $R^3$  im Makrocyclus K der allgemeinen Formel IIc kann auch im Ring substituiert sein.

Der Rest R in der allgemeinen Formel Ic bedeutet einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest oder Thiozuckerrest, wobei es sich hierbei erfindungsgemäß auch um Desoxyzucker handeln kann, die anstelle einer oder mehrerer OH-Gruppen ein H-atom enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet R einen Monosaccharidrest mit 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Glucose, Mannose, Galactose, Ribose, Arabinose oder Xylose oder deren Desoxyzucker wie beispielsweise 6-Desoxygalactose (Fucose) oder 6-Desoxymannose (Rhamnose) oder deren Thiozucker, wobei Glucose, Mannose und Galactose besonders bevorzugt sind.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel Ic sind weiterhin solche bevorzugt, in denen  $R^F -C_nF_{2n+1}$  bedeutet. n steht vorzugsweise für die Zahlen 4-15. Ganz besonders bevorzugt sind die Reste  $-C_4F_9$ ,  $-C_6F_{13}$ ,  $-C_8F_{17}$ ,  $-C_{12}F_{25}$  und  $-C_{14}F_{29}$  sowie die Reste der in den Beispielen genannten Verbindungen.

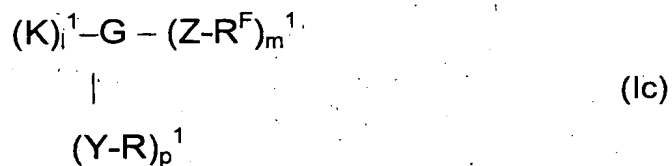
Der mindestens dreifach funktionalisierte Rest G in der allgemeinen Formel Ic, der das „Gerüst“ darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung den Lysinrest (a) oder (b).

Y und Z bedeuten die in der allgemeinen Formel Ic angegebenen Linker, wobei unabhängig voneinander für Z der Rest

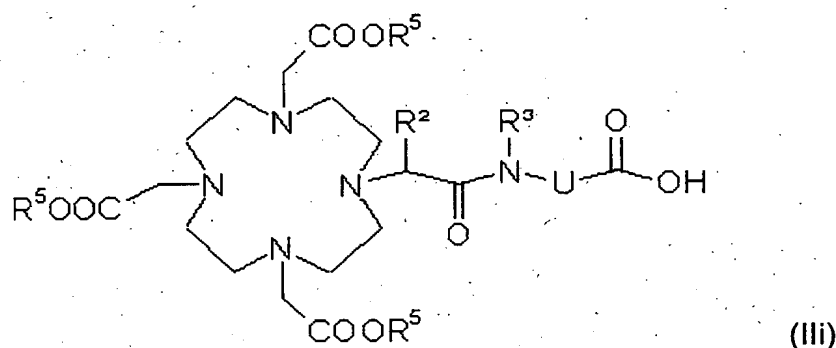


und für Y der Rest  $\delta - CH_2CO - \beta$  bevorzugt sind.

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel Ic

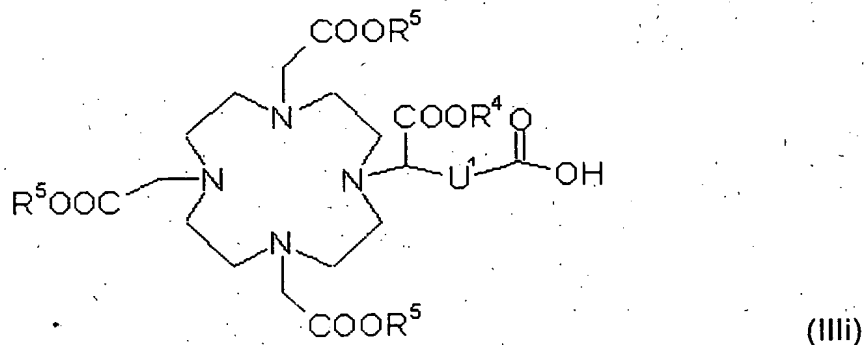


mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formeln IIc bis VIIc und G in der Bedeutung der Formeln a) bis j), wobei Y, Z, R, R<sup>F</sup>, m<sup>1</sup>, p<sup>1</sup> und l<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIi



worin R<sup>5</sup> ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46, oder 58-70 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und U die genannte Bedeutung haben

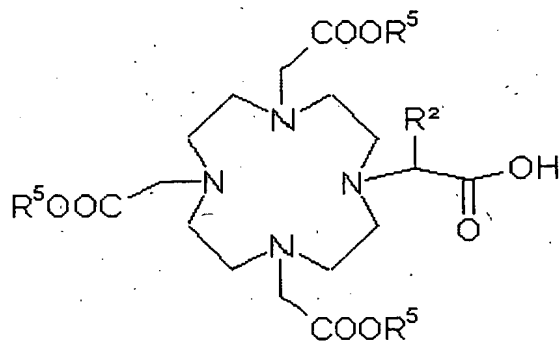
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIi



worin R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und U<sup>1</sup> die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVi

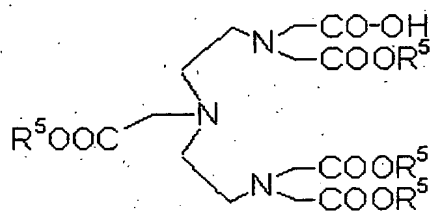




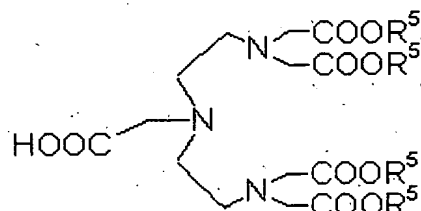
(IVi)

worin  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^2$  die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Vi oder Vii



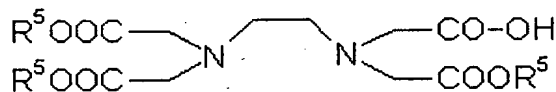
(Vi)



(Vii)

worin  $\text{R}^5$  die genannte Bedeutung hat

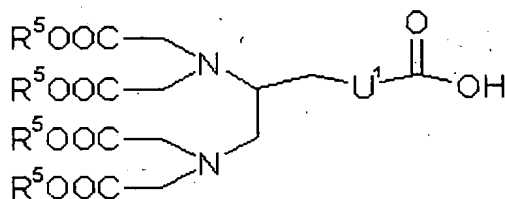
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Vli



(Vli)

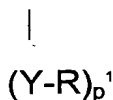
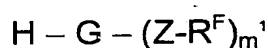
worin  $\text{R}^5$  die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Viii



(VIIi)

worin  $R^5$  und  $U^1$  die genannten Bedeutungen haben,  
in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel IXc

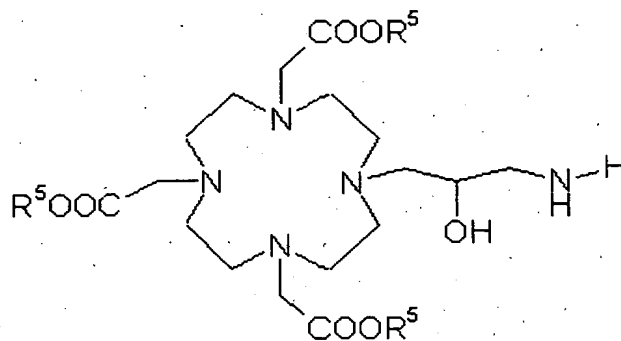


(IXc)

in der G die Bedeutung der Formeln a) bis j) hat und R,  $R^F$ , Y, Z,  $m^1$  und  $p^1$  die angegebene Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel Ic umsetzt  
oder

wenn  $R^5$  die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 umsetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel Ic mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel VIIIc und G in der Bedeutung der Formeln k) oder l) werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel VIIIi



(VIIIi)

worin R<sup>5</sup> ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel Xc



worin G die Bedeutung der Formeln k) oder l) hat und R, R<sup>F</sup>, Y, Z, m<sup>1</sup> und p<sup>1</sup> die angegebenen Bedeutungen haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel Ic umsetzt oder

wenn R<sup>5</sup> die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 umsetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

Die eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formeln Ili bis VIIIi sind entweder bekannte Verbindungen oder werden nach den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt. So ist die Herstellung der Carbonsäuren

der allgemeinen Formel III aus DE 196 52 386 bekannt. Die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IVi ist DE 197 28 954 entnehmbar.

Vorstufe für Verbindungen der allgemeinen Formel VcA ist die N<sup>3</sup>-(2,6-Dioxo-morpholinoethyl)-N<sup>6</sup>-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diaza-octandisäure, die in EP 263 059 beschrieben ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VcB leiten sich von der isomeren Diethylentriamin-pentaessigsäure ab, die über die am mittleren N-Atom stehende Essigsäure bindet. Diese DTPA ist in den Patenten DE 195 07 819 und DE 195 08 058 beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIc leiten sich vom N-(Carboxymethyl)-N-[2-(2,6-dioxo-4-morpholinyl)-ethyl]-glycin ab, dessen Herstellung in J. Am. Oil. Chem. Soc. (1982), 59 (2), 104-107, beschrieben ist.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIIc leiten sich von der 1-(4-Carboxymethoxybenzyl)-ethylendiamin-tetraessigsäure ab, die im Patent US 4,622,420 beschrieben ist.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten perbenzylierten Zuckersäuren können analog Lockhoff, Angew. Chem. 1998, 110 Nr. 24, S. 3634ff. hergestellt werden. So erfolgt z.B. die Herstellung der 1-O-Essigsäure von Perbenzyl-Glucose über 2 Stufen, via Trichloracetimidat und Umsetzung mit Hydroxyessigsäureethylester, BF<sub>3</sub>-Katalyse in THF und anschließender Verseifung mit NaOH in MeOH/THF.

In einem vorteilhafteren Verfahren können die als Ausgangsstoffe eingesetzten perbenzylierten Zuckersäuren auch hergestellt werden, indem die perbenzylierten 1-OH-Zucker in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst und mit einem Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XIc

Nu-L-COO-Sg

(Xlc),

worin Nu ein Nucleofug bedeutet, L  $-(CH_2)_{(1-5)}$ ,  $-CH_2-CHOH-$ ,  $-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-$  ist, und Sg eine Schutzgruppe darstellt,

in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransfer-Katalysators umgesetzt werden. Als Nucleofug können im Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel Xlc beispielsweise die Reste  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OTs$ ,  $-OMs$ ,  $-OSO_2CF_3$ ,  $-OSO_2C_4F_9$  oder  $-OSO_2C_8F_{17}$  enthalten sein.

Bei der Schutzgruppe handelt es sich um eine übliche Säureschutzgruppe. Diese Schutzgruppen sind dem Fachmann gut vertraut (Protective Groups in Organic Syntheses, second Edition, T.W.Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., New York 1991).

Die erfindungsgemäße Umsetzung kann bei Temperaturen von  $0-50^\circ C$ , vorzugsweise von  $0^\circ C$  bis Raumtemperatur erfolgen. Die Reaktionszeiten betragen von 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise von 20 Minuten bis 12 Stunden.

Die Base wird entweder in fester Form, vorzugsweise fein gepulvert, oder als 10-70%ige, vorzugsweise 30-50%ige, wässrige Lösung zugesetzt. Als bevorzugte Basen dienen NaOH und KOH.

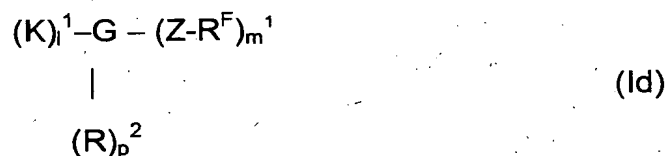
Als organische, nicht mit Wasser mischbare Lösungsmittel können im erfindungsgemäßen Alkylierungsverfahren beispielsweise Toluol, Benzol,  $CF_3$ -Benzol, Hexan, Cyclohexan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, MTB oder deren Gemische eingesetzt werden.

Als Phasentransfer-Katalysatoren dienen im erfindungsgemäßen Verfahren die für diesen Zweck bekannten quartären Ammonium- oder Phosphoniumsalze oder auch Kronenether wie z. B. [15]-Krone-5 oder [18]-Krone-6. Vorzugsweise kommen quartäre Ammoniumsalze mit vier gleichen oder verschiedenen Kohlenwasserstoffgruppen am Kation, ausgewählt aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl in Frage. Die Kohlenwasserstoffgruppen am

Kation müssen groß genug sein, um eine gute Löslichkeit des Alkylierungsreagenzes im organischen Lösungsmittel zu gewährleisten. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird  $N(\text{Butyl})_4^+ \text{Cl}^-$ ,  $N(\text{Butyl})_4^+ \text{HSO}_4^-$ , aber auch  $N(\text{Methyl})_4^+ \text{Cl}^-$  eingesetzt.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ic wird erfindungsgemäß der Metallkomplex XV der Tab. 1 (Beispiel 1) eingesetzt.

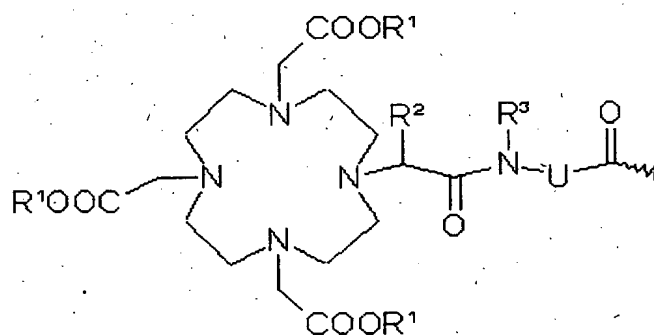
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung finden die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel Id Anwendung



in der

$\text{R}^F$  eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel  $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$  ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IId steht,



(IId)

in der

$\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,

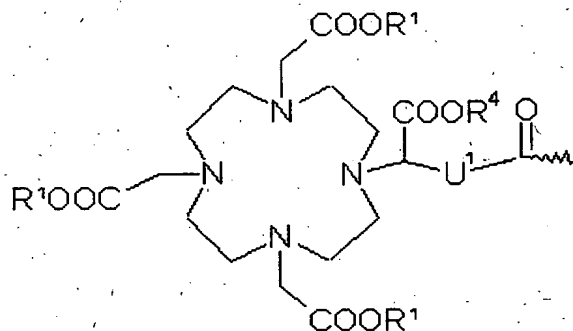
mit der Maßgabe, daß mindestens zwei  $R^1$  für Metallionenäquivalente stehen,

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl, Benzyl, Phenyl,  $-CH_2OH$  oder  $-CH_2OCH_3$  darstellen und

U  $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ -,  $-(CH_2)_{1-5}-\omega$ -, eine Phenylengruppe,  $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega$ -,  $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$  oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3  $-CONH$ -gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3  $-(CH_2)_{0-5}COOH$ -Gruppen substituierte  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkylen- oder  $C_7$ - $C_{12}$ - $C_6H_4-O$ -Gruppe darstellt, wobei  $\omega$  für die Bindungsstelle an  $-CO-$  steht,

oder

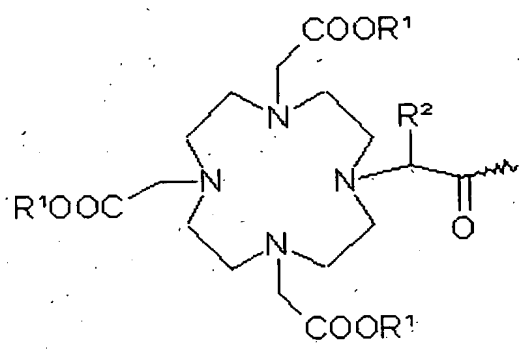
der allgemeinen Formel IIIId



(IIIId)

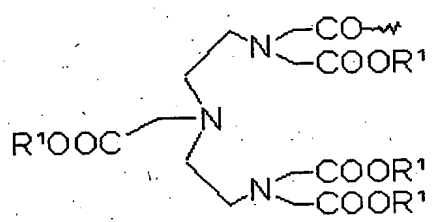
in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat,  $R^4$  Wasserstoff oder ein unter  $R^1$  genanntes Metallionenäquivalent darstellt und  $U^1$   $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ - darstellt, wobei  $\omega$  die Bindungsstelle an  $-CO-$  bedeutet

oder der allgemeinen Formel IVd

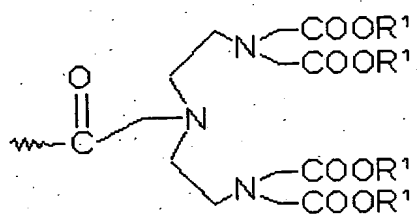


(IVd)

in der R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben  
oder der allgemeinen Formel VdA oder VdB

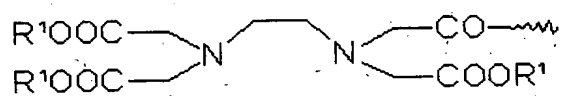


(VdA)



(VdB)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,  
oder der allgemeinen Formel VId

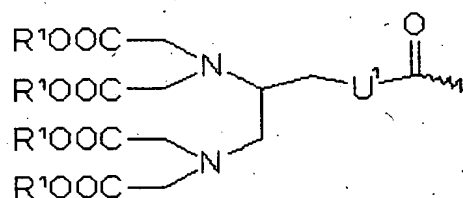


(VId)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,



oder der allgemeinen Formel VIId



(VIId)

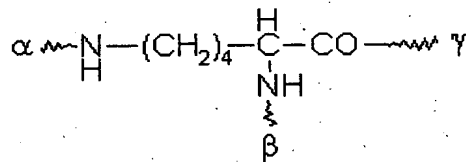
in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

U¹  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega-$  darstellt, wobei  $\omega$  die Bindungsstelle an  $-\text{CO}-$  bedeutet

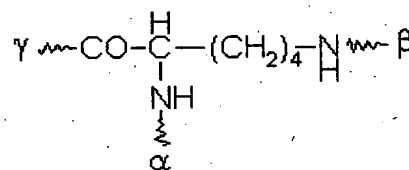
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

G einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis g) darstellt

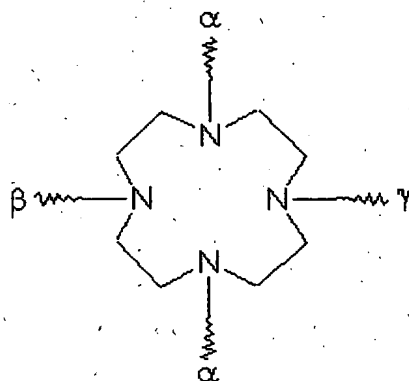
(a)



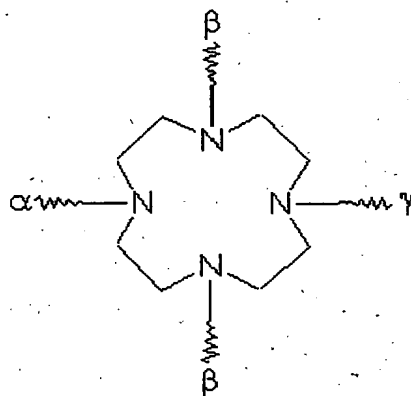
(b)



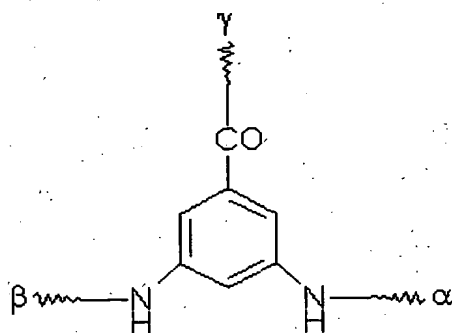
(c)



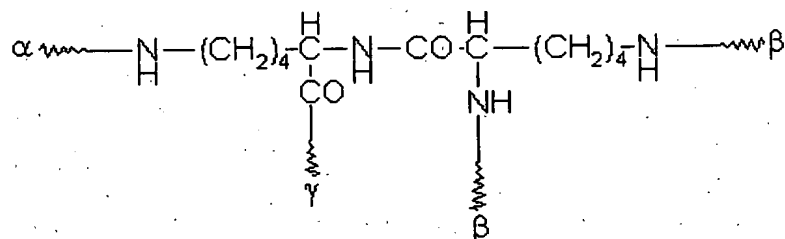
(d)



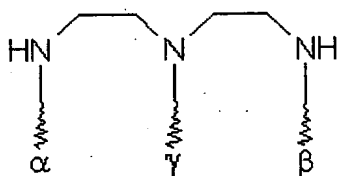
(e)



(f)



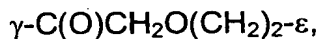
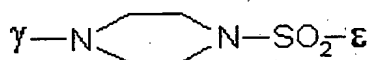
(g)



wobei  $\alpha$  die Bindungsstelle von G an den Komplex K bedeutet,  $\beta$  die Bindungsstelle von G zum Rest R ist und  $\gamma$  die Bindungsstelle von G zum Rest Z darstellt

Z

für



steht, wobei  $\gamma$  die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und  $\varepsilon$  die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest  $\text{R}^{\text{F}}$  bedeutet

R

einen polaren Rest ausgewählt aus den Komplexen K der allgemeinen Formeln IId bis VIId darstellt, wobei  $\text{R}^1$  hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20, 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet, und die Reste  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , U und  $\text{U}^1$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen

oder

den Folsäurerest

oder

eine über  $\text{-CO-}$  oder  $\text{SO}_2\text{-}$  an den Rest G gebundene Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,

gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5  $\text{-NHCO-}$  Gruppen, 1-5  $\text{-CONH-}$  Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5  $\text{-NH-}$  Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2  $\text{OH-}$  Gruppen, 1-2  $\text{NH}_2\text{-}$  Gruppen, 1-2  $\text{-COOH-}$  Gruppen, oder 1-2  $\text{SO}_3\text{H-}$  Gruppen substituiert sein können

oder

gegebenenfalls substituiert mit 1-8  $\text{OH-}$  Gruppen, 1-5  $\text{-COOH-}$  Gruppen, 1-2  $\text{SO}_3\text{H-}$  Gruppen, 1-5  $\text{NH}_2\text{-}$  Gruppen, 1-5  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$  Alkoxygruppen,

und

$l^1$ ,  $m^1$ ,  $p^2$  unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt sind, muß das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 und 58-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Kobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Eisen(III)- und Mangan(II)-ionen.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)- und Ytterbium(III)-ionen, insbesondere Dysprosium(III)-ionen.

In  $R^1$  gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sein.

Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Id sind solche mit dem Makrocyclus K der allgemeinen Formeln IId, IIId, VdB oder VIId.

Der Rest U im Metallkomplex K bedeutet vorzugsweise  $-CH_2-$  oder  $C_6H_4-O-CH_2-\omega$ , wobei  $\omega$  für die Bindungsstelle an  $-CO-$  steht.

Die Alkylgruppen  $R^2$  und  $R^3$  im Makrocyclus der allgemeinen Formel IId können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl genannt. Vorzugsweise bedeuten  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1-C_4$ -Alkyl.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform steht  $R^2$  für Methyl und  $R^3$  für Wasserstoff.

Die Benzylgruppe oder die Phenylgruppe  $R^2$  oder  $R^3$  im Makrocyclus K der allgemeinen Formel IId kann auch im Ring substituiert sein.

Der polare Rest R in der allgemeinen Formel Id bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform den Komplex K, wobei dieser vorzugsweise neben einem  $Gd^{3+}$ - oder  $Mn^{2+}$ -Komplex auch ein  $Ca^{2+}$ -Komplex sein kann. Besonders bevorzugt sind als polare Reste R die Komplexe K der allgemeinen Formeln IId, IIId, VdA oder VIId. Ganz besonders bevorzugt weisen diese als  $R^1$  ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20, 25, 39 oder 64 auf.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform hat der polare Rest R die folgenden Bedeutungen:

- C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH
- C(O)CH<sub>2</sub>NH-C(O)CH<sub>2</sub>COOH
- C(O)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH
- SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH
- C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(m-COOH)<sub>2</sub>
- C(O)CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(m-COOH)<sub>2</sub>
- C(O)CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-m-SO<sub>3</sub>H
- C(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH
- C(O)CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H
- C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH
- C(O)CH(OH)CH(OH)CH<sub>2</sub>OH
- C(O)CH<sub>2</sub>O[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-9</sub>-CH<sub>3</sub>
- C(O)CH<sub>2</sub>O[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-9</sub>-H
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>
- C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>
- C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(m-OCH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>
- CO-CH<sub>2</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

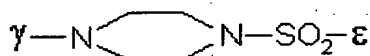
vorzugsweise  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_4-\text{CH}_3$ .

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet der polare Rest R den Folsäurerest.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel Id sind weiterhin solche bevorzugt, in denen  $\text{R}^{\text{F}} - \text{C}_n\text{F}_{2n+1}$  bedeutet. n steht vorzugsweise für die Zahlen 4-15. Ganz besonders bevorzugt sind die Reste  $-\text{C}_4\text{F}_9$ ,  $-\text{C}_6\text{F}_{13}$ ,  $-\text{C}_8\text{F}_{17}$ ,  $-\text{C}_{12}\text{F}_{25}$  und  $-\text{C}_{14}\text{F}_{29}$ .

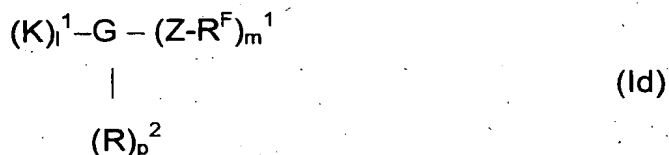
Der mindestens dreifach funktionalisierte Rest G in der allgemeinen Formel Id, der das „Gerüst“ darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung den Lysinrest (a) oder (b).

Z bedeutet die in der allgemeinen Formel Id angegebenen Linker, wobei der Rest

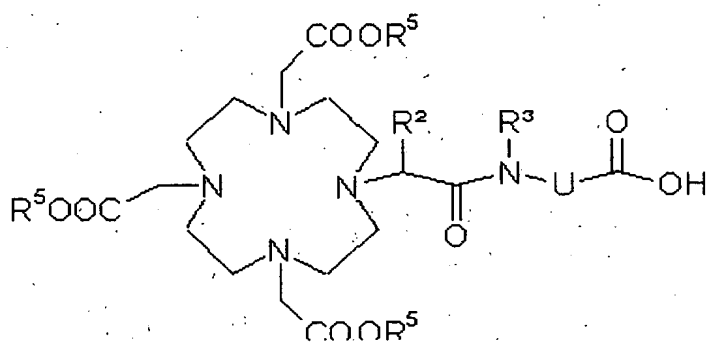


bevorzugt ist.

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel Id



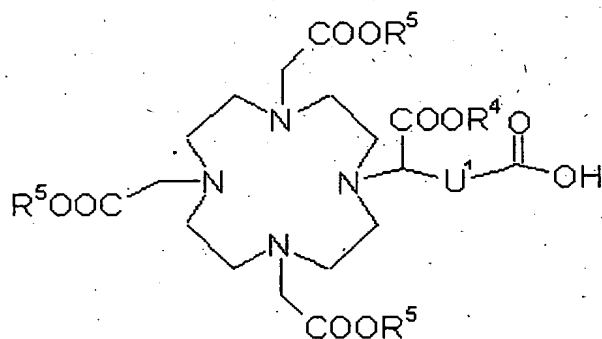
in der K, G, R, Z,  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{l}^1$ ,  $\text{m}^1$  und  $\text{p}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Iik



(IIk)

worin  $\text{R}^5$  ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und U die genannte Bedeutung haben.

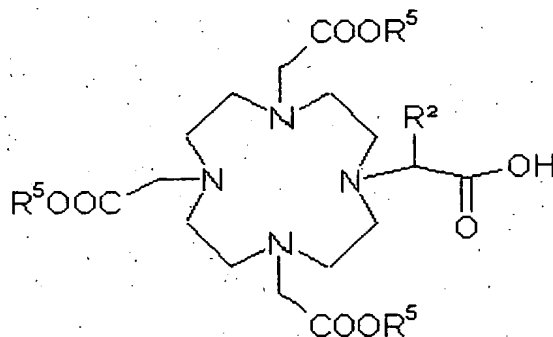
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIk



(IIIk)

worin  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{U}^1$  die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVk

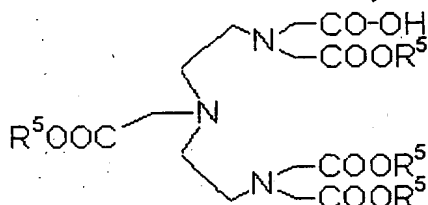
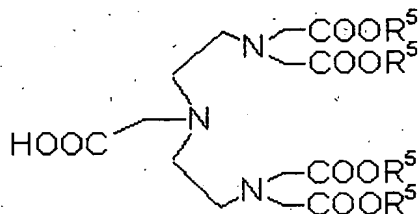


(IVk)



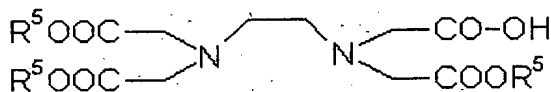
worin  $R^5$  und  $R^2$  die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel V<sub>k</sub> oder V<sub>m</sub>

(V<sub>k</sub>)(V<sub>m</sub>)

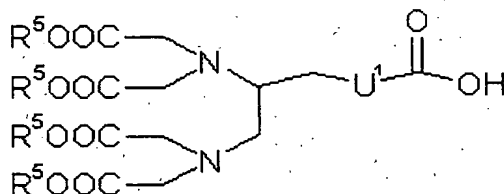
worin  $R^5$  die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel V<sub>lk</sub>

(V<sub>lk</sub>)

worin  $R^5$  die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel V<sub>llk</sub>

(V<sub>llk</sub>)

worin  $R^5$  und  $U^1$  die genannten Bedeutungen haben,

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel V<sub>llld</sub>



in der G, R, Z, R<sup>F</sup>, m<sup>1</sup> und p<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel Id umsetzt

oder

wenn R<sup>5</sup> die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 umsetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

Die eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formeln IIk bis VIk sind entweder bekannte Verbindungen oder werden nach den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt. So ist die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IIk aus DE 196 52 386 bekannt. Die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IVk ist DE 197 28 954 entnehmbar.

Vorstufe für Verbindungen der allgemeinen Formel VdA ist die N<sup>3</sup>-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N<sup>6</sup>-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diaza-octandisäure, die in EP 263 059 beschrieben ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VdB leiten sich von der isomeren Diethylentriamin-pentaessigsäure ab, die über die am mittleren N-Atom stehende Essigsäure bindet. Diese DTPA ist in den Patenten DE 195 07 819 und DE 195 08 058 beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIId leiten sich vom N-(Carboxymethyl)-N-[2-(2,6-dioxo-4-morpholinyl)-ethyl]-glycin ab, dessen Herstellung in J. Am. Oil. Chem. Soc. (1982), 59 (2), 104-107, beschrieben ist.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIId leiten sich von der 1-(4-Carboxymethoxybenzyl)-ethylendiamin-tetraessigsäure ab, deren Herstellung im Patent US 4,622,420 beschrieben worden ist.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel Id wird erfindungsgemäß der Metallkomplex XVI der Tab. 1 eingesetzt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können galenische Formulierungen eingesetzt werden, die paramagnetische und diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen enthalten. Vorzugsweise liegen die paramagnetischen und diamagnetischen Substanzen in einem wässrigen Lösungsmittel gelöst vor.

Als paramagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen können in den Formulierungen erfindungsgemäß alle vorstehend genannten Metallkomplexe der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und/oder Id eingesetzt werden.

Die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen sind solche der allgemeinen Formel XX:



worin  $R^F$  einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt,  $L^2$  für einen Linker und  $B^2$  für eine hydrophile Gruppe steht. Der Linker  $L^2$  ist eine direkte Bindung, eine  $-SO_2$ -Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen, welche mit ein oder mehreren  $-OH$ ,  $-COO^-$ ,  $-SO_3$ -Gruppen substituiert sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-CONR^9-$ ,  $-NR^9CO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-PO_4^-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^9$ -Gruppen, einen Arylring oder ein Piperazin enthält, wobei  $R^9$  für einen  $C_{1-}$  bis  $C_{20-}$

Alkylrest steht, welcher wiederum ein oder mehrere O-Atome enthalten kann und/oder mit  $\text{-COO}^-$  oder  $\text{SO}_3$ -Gruppen substituiert sein kann.

Die hydrophile Gruppe  $B^2$  ist ein Mono- oder Disaccharid, eine oder mehrere benachbarte  $\text{-COO}^-$  oder  $\text{-SO}_3$ -Gruppen, eine Dicarbonsäure, eine Isophthalsäure, eine Picolinsäure, eine Benzolsulfonsäure, eine Tetrahydropyrandicarbonsäure, eine 2,6-Pyridindicarbonsäure, ein quartäres Ammoniumion, eine Aminopolycarbonsäure, eine Aminodipolyethylenglycolsulfonsäure, eine Aminopolyethylenglycolgruppe, eine  $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$ -Gruppe, eine Polyhydroxyalkylkette mit mindestens zwei Hydroxylgruppen oder eine oder mehrere Polyethylenglycolketten mit mindestens zwei Glycoleinheiten, wobei die Polyethylenglycolketten durch eine  $\text{-OH}$  oder  $\text{-OCH}_3$ -Gruppe terminiert sind. Derartige Substanzen sind teilweise bereits bekannt, teilweise wurden solche Substanzen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen neu synthetisiert. Bekannte perfluoralkylhaltige Substanzen und deren Herstellung werden in den folgenden Publikationen beschrieben:

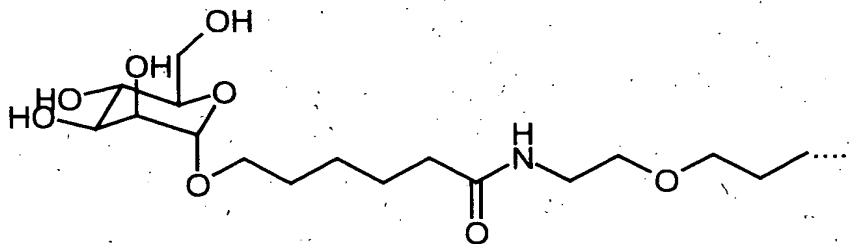
- J. G. Riess, Journal of Drug Targeting, 1994, Vol. 2, pp. 455-468;  
J. B. Nivet et al., Eur. J. Med. Chem., 1991, Vol. 26, pp. 953-960;  
M.-P. Krafft et al., Angew. Chem., 1994, Vol. 106, No. 10, pp. 1146-1148;  
M. Lanier et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 14, pp. 2491-2492;  
F. Guillod et al., Carbohydrate Research, 1994, Vol. 261, pp. 37-55;  
S. Achilefu et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1995, Vol. 70, pp. 19-26;  
L. Clary et al., Tetrahedron, 1995, Vol. 51, No. 47, pp. 13073-13088;  
F. Szoni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1989, Vol. 42, pp. 59-68;  
H. Wu et al., Supramolecular Chemistry, 1994, Vol. 3, pp. 175-180;  
F. Guilleri et al., Angew. Chem. 1994, Vol. 106, No. 14, pp. 1583-1585;  
M.-P. Krafft et al., Eur. J. Med. Chem., 1991, Vol. 26, pp. 545-550;  
J. Greiner et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1992, Vol. 56, pp. 285-293;  
A. Milius et al., Carbohydrate Research, 1992, Vol. 229, pp. 323-336;  
J. Riess et al., Colloids and Surfaces A, 1994, Vol. 84, pp. 33-48;  
G. Merhi et al., J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, pp. 4483-4488;  
V. Cirkva et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1997, Vol. 83, pp. 151-158;

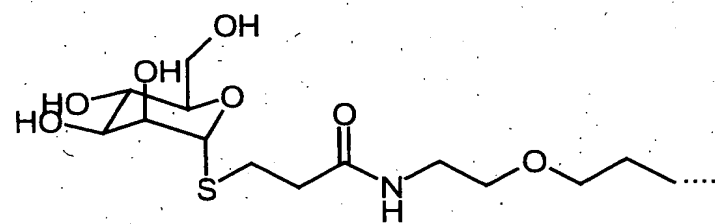
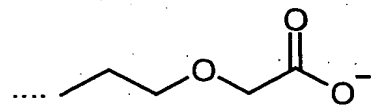
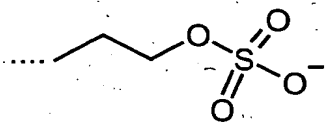
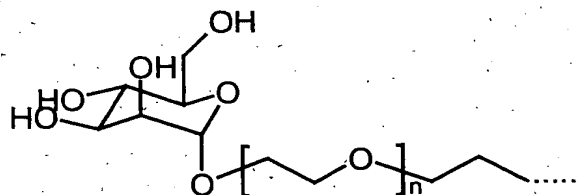
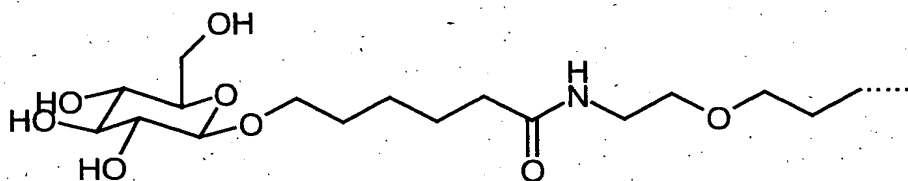
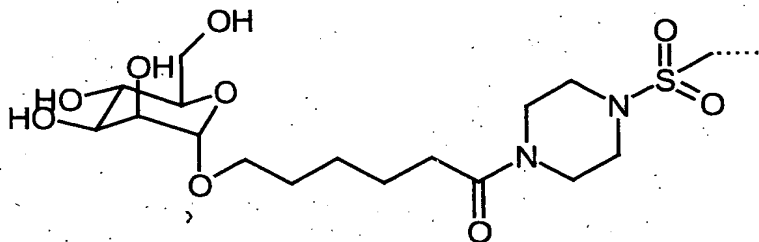
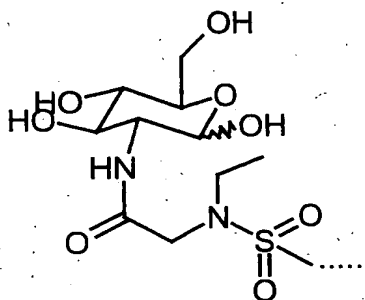
- A. Ould Amanetoullah et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1997, Vol. 84, pp. 149-153;  
 J. Chen et al., Inorg. Chem., 1996, Vol. 35, pp. 1590-161;  
 L. Clary et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 4, pp. 539-542;  
 MM. Chaabouni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1990, Vol. 46, pp. 307-315;  
 A. Milius et al., New J. Chem., 1991, Vol. 15, pp. 337-344;  
 M.-P. Krafft et al., New J. Chem., 1990, Vol. 14, pp. 869-875;  
 J.-B. Nivet et al., New J. Chem., 1994, Vol. 18, pp. 861-869;  
 C. Santaella et al., New J. Chem., 1991, Vol. 15, pp. 685-692;  
 C. Santaella et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 399-404;  
 A. Milius et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 771-773;  
 F. Szönyi et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1991, Vol. 55, pp. 85-92;  
 C. Santaella et al., Angew. Chem., 1991, Vol. 103, No. 5, pp. 584-586;  
 M.-P. Krafft et al., Angew. Chem., 1993, Vol. 105, No. 5, pp. 783-785;  
 EP 0 548 096 B1.

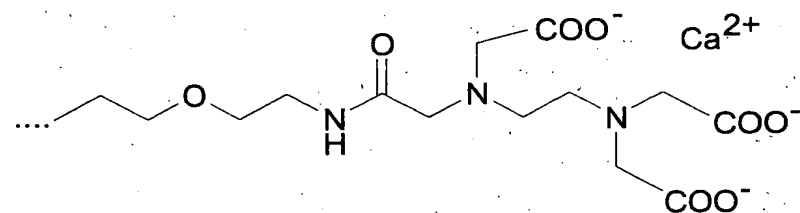
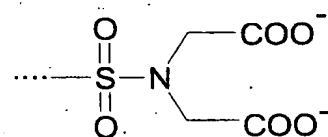
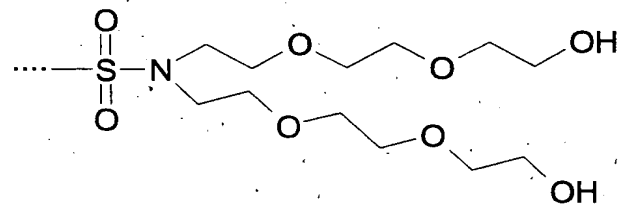
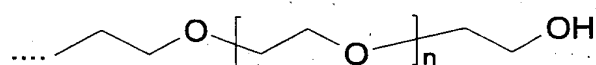
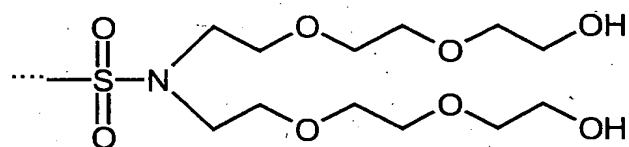
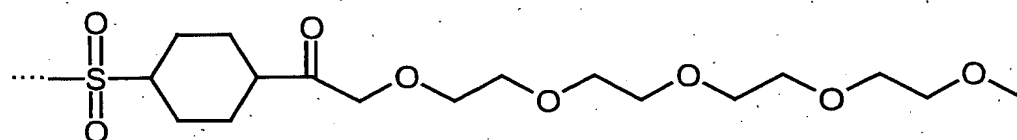
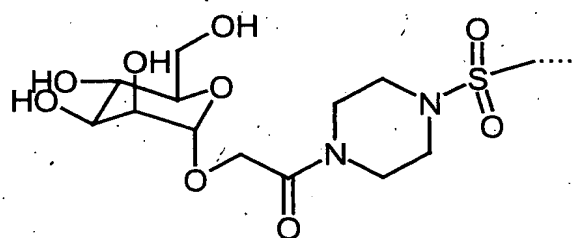
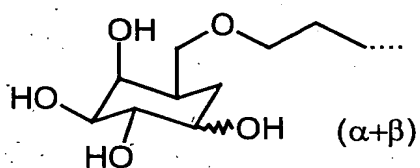
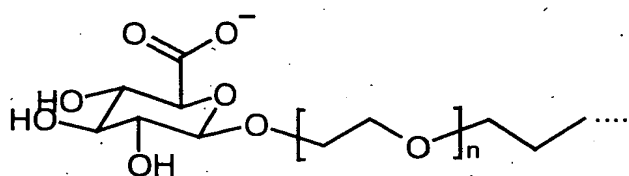
Die Herstellung der neuen perfluoralkylhaltigen Substanzen erfolgt analog der obengenannten literaturbekannten Verbindungen und ist in den Beispielen beschrieben. Es handelt sich dabei um Substanzen der allgemeinen Formel XXI

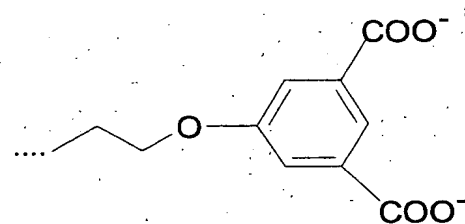
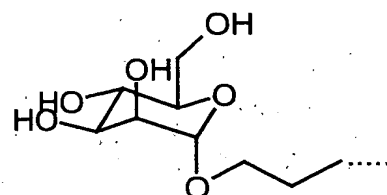
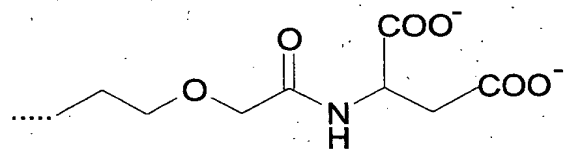
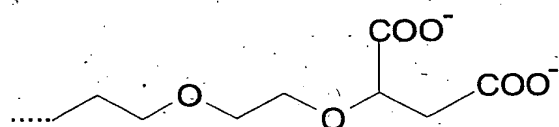
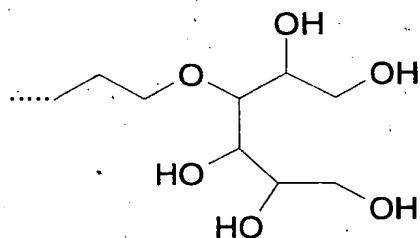
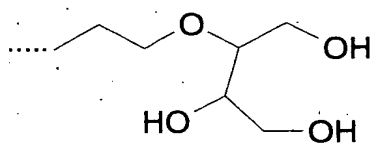
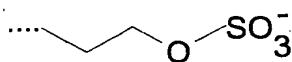


worin  $R^F$  einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt und  $X^1$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Reste ist (n ist dabei eine Zahl zwischen 1 und 10):











Bevorzugte diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen sind solche mit einem Monosaccharid als hydrophiler Gruppe B<sup>2</sup>.

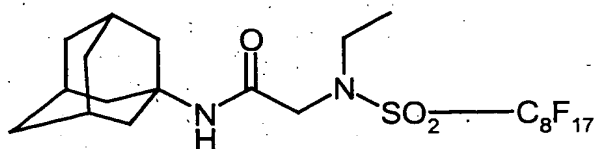
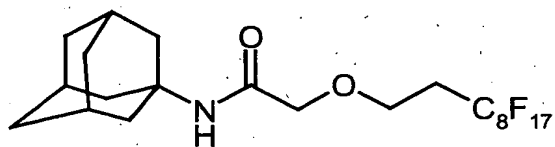
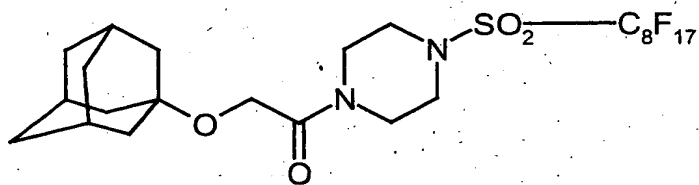
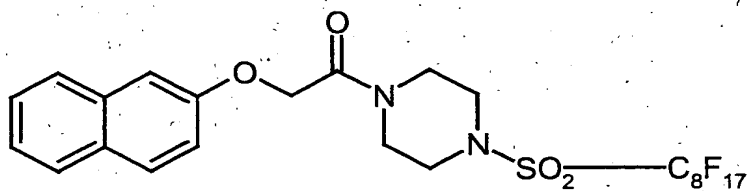
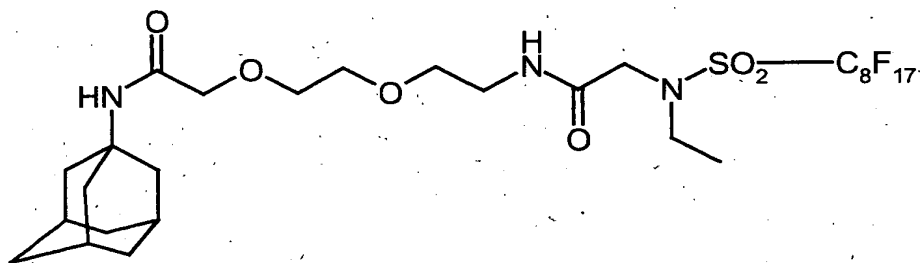
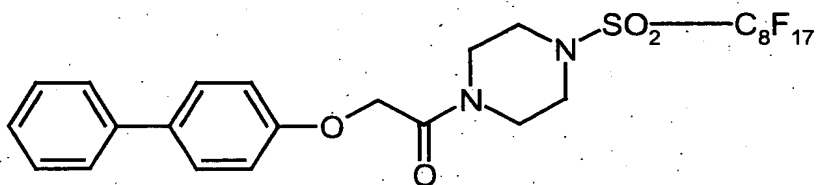
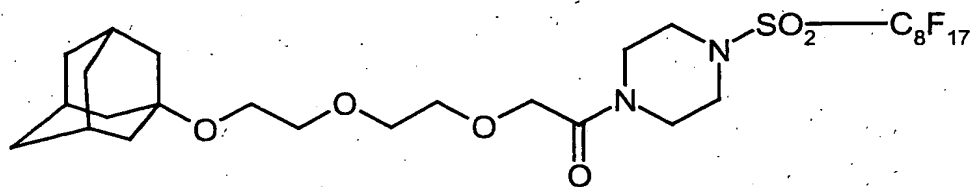
Besonders bevorzugte diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen enthalten einen Perfluoralkylrest R<sup>f</sup> mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Linker L<sup>2</sup>, welcher eine -SO<sub>2</sub>-Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen darstellt, die wiederum ein oder mehrere -O-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR-, -NRCO-, -SO<sub>2</sub>-Gruppen oder ein Piperazin enthält, worin R die oben angegebene Bedeutung hat, und ein Monosaccharid als hydrophile Gruppe B<sup>2</sup>.

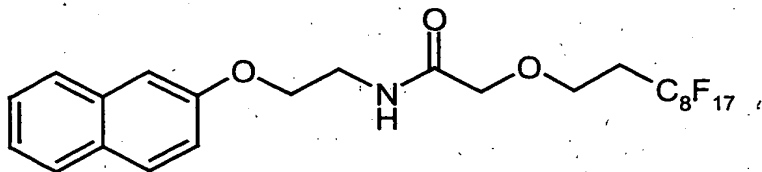
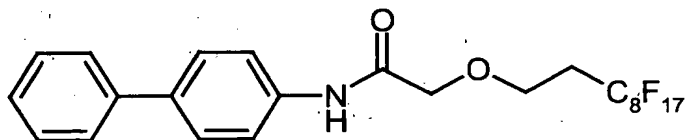
Weitere geeignete diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen sind Konjugate aus Cyclodextrin und perfluoralkylhaltigen Verbindungen. Diese Konjugate bestehen aus α-, β- oder γ-Cyclodextrin und Verbindungen der allgemeinen Formel XXII



worin A<sup>1</sup> für ein Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül, L<sup>3</sup> für einen Linker und R<sup>F</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen steht. Der Linker L<sup>3</sup> ist eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, welche durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, ein oder mehrere CO-, SO<sub>2</sub>-, CONH-, NHCO-, CONR-, NRCO-, NH-, NR-Gruppen oder ein Piperazin unterbrochen sein kann, wobei R ein C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest ist.

Bevorzugte Verbindungen sind die folgenden Verbindungen:





Die galenischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung enthalten die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in einem Mischungsverhältnis zwischen 5:95 und 95:5. Bevorzugt sind Mischungsverhältnisse zwischen 40:60 und 60:40 der beiden Substanzen. Beide Substanzen werden in millimolaren Konzentrationen verwendet. Es werden Konzentrationen zwischen 0.5 und 1000 mmol/l Lösungsmittel erreicht. Das Lösungsmittel ist bevorzugt Wasser. Die Metallkonzentration der Formulierungen liegt bevorzugt in einem Bereich von 50 – 250 mmol/l.

Bevorzugt sind Mischungen aus paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen, bei denen die Perfluoralkylketten eine Länge von 6 bis 12 Kohlenstoffatomen haben. Besonders bevorzugt sind Mischungen, bei denen sowohl die paramagnetischen als auch die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen eine Perfluoralkylkette mit 8 Kohlenstoffatomen aufweisen.

Die Herstellung der galenischen Formulierungen erfolgt dadurch, daß die paramagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen (Komponente A) und die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen (Komponente B) in Molenbrüchen zwischen 0.05 und 0.95 an Komponente A oder B eingewogen und in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Ein besonders gut geeignetes Lösungsmittel ist Wasser. Dieser Lösung werden dann übliche galenische Zusätze wie z.B. Pufferlösungen und das Ca-Salz des Komplexbildners im Überschuß zugegeben. Bei 10 bis 100°C werden die Lösungen stark gerührt. Alternativ können die Lösungen bei 10 bis 100°C in

einem Ultraschallbad behandelt werden. Eine weitere Alternative besteht darin, daß man die Lösungen mit Mikrowellen behandelt.

Bei Stoffen, die sich als Einzelkomponenten nicht in Wasser lösen, erweist es sich als vorteilhaft, einen Lösungsvermittler wie Alkohol (z.B. Methanol oder Ethanol) oder ein anderes mit Wasser mischbares Lösungsmittel zuzusetzen und dieses dann langsam abzudestillieren. Die Destillation kann unter Vakuum erfolgen. Der Rückstand wird anschließend in Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Es ist auch möglich, jede Komponente für sich in jeweils einem Lösungsmittel getrennt zu lösen, dann zusammenzufügen und wie oben weiterzufahren. Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, eine relativ stark konzentrierte Lösung ( $> 100 \text{ mmol}$ ) des Metallkomplexes (Komponente A) vorzulegen und dann Komponente B pur zuzugeben und wie oben erwähnt die Lösung zu Rühren oder mit Ultraschall bzw. Mikrowellen zu behandeln.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass als ganz besonders bevorzugte Verbindungen die in Tabelle 1 aufgeführten Gadoliniumkomplexe I-XVI die erfindungsgemäßen Kriterien erfüllen. Die physikalischen Parameter dieser Metallkomplexe I-XVI sind in Tab. 2 aufgeführt.

Sowohl die erfindungsgemäßen paramagnetischen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und Id als auch die erfindungsgemäßen Formulierungen aus paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen eignen sich in hervorragender Weise als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques, Tumoren und Nekrosen.

**Tab lle 1: Erfindungsg mäß ganz b sond rs bev rzugt v rwendete M tallkomplexe**

Komplex	Literaturstelle, Name
I	WO 97/26017, Beispiel 33f Gadolinium-Komplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-{4-perfluorooctyl-sulfonyl-piperazin-1-yl}-penty]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
II	WO 97/26017, Beispiel 2c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11, 12,12, 13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-heptadecafluorheptaceyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
III	WO 97/26017, Beispiel 34b Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5,9-dioxo-9-{4-perfluorooctyl}-piperazin-1-yl}-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7, 10-tetraazacyclododecan
IV	WO 97/26017, Beispiel 1c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctyl-sulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
V	Beispiel 2c, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
VI	WO 97/26017, Beispiel 3c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-oxa-1H,1H,2H,2H, 3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluortetradecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
VII	Beispiel 5e, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)säure-[N-(3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl]-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
VIII	Beispiel 3c vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
IX	Beispiel 6b, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,16-tetraoxa-13-aza-14-oxo-C <sub>19</sub> -C <sub>26</sub> -hepta-decafluor)hexacosyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

X	Beispiel 1c, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
XI	WO 97/26017, Beispiel 32c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-henicosafuor-nonadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
XII	WO 97/26017, Beispiel 38d Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluoroctylsulfonyl)-tridecyl]-1-4-7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
XIII	WO 97/26017, Beispiel 35d Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluoroctylsulfonyl)-8-phenyl-octyl]-1-4-7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
XIV	WO 99/01161, Beispiel 1g 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-(carboxylatomethyl)-10-[N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex)-10-N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex
XV	Beispiel 21f, vorliegende Anmeldung 6-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex
XVI	Beispiel 54b, vorliegende Anmeldung 2,6-N,N'-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

**Tabelle 2:**

**Physikochemische Parameter der erfindungsgemäß verwendeten Komplexe gemäß Tabelle 1**

<b>Komplex Nr.</b>	<b>CMC (mol/l)</b>	<b>2 Rh (nm)</b>	<b>R<sup>1</sup> Plasma (l/mmol.s)</b>
<b>I</b>	$1,86 \cdot 10^{-6}$	4,6	35,7
<b>II</b>	$2,30 \cdot 10^{-5}$	14	33
<b>III</b>	$7,06 \cdot 10^{-6}$	3,2	24,9
<b>IV</b>	$1,0 \cdot 10^{-6}$	31,5	29,7
<b>V</b>	$3,9 \cdot 10^{-6}$	4,4	19,6
<b>VI</b>	$1,44 \cdot 10^{-5}$	3,2	27,5
<b>VII</b>	$5,20 \cdot 10^{-5}$	3,0	30,3
<b>VIII</b>	$2,92 \cdot 10^{-5}$	25	21,2
<b>IX</b>	$2,65 \cdot 10^{-6}$	6,0	13,3
<b>X</b>	$7,90 \cdot 10^{-6}$	5,4	25,7
<b>XI</b>	$2,88 \cdot 10^{-6}$	35,5	24,8
<b>XII</b>	$1,07 \cdot 10^{-5}$	7,4	30,5
<b>XIII</b>	$3,25 \cdot 10^{-6}$	4,3	34,0
<b>XIV</b>	$8,90 \cdot 10^{-4}$	2,2	19,5
<b>XV</b>	$2,50 \cdot 10^{-6}$	4,4	15,9
<b>XVI</b>	$3,90 \cdot 10^{-5}$	4,9	21,3

**CMC:** kritische Mizellbildungskonzentration

**2 Rh:** hydrodynamischer Mizelldurchmesser

**R<sup>1</sup>:** Relaxivity

## Ausführungsbispiele

### Beispiel 1

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-Oxa-perfluortridecansäure-N-(2-methoxy)-ethylamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 4,51 g (60 mmol) 2-Methoxyethylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 30,28 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,10	H 2,44	N 2,42	F 55,76
gef.:	C 30,87	H 2,58	N 2,35	F 55,51

- b) N-(2-Methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecylamin

30 g (51,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei



40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol=20:1).

Ausbeute: 26,93 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 31,87 H 2,85 N 2,48 F 57,14

gef.: C 31,69 H 3,10 N 2,27 F 56,88

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Metallkomplex X)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,98 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 15,14 g (81 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,70 H 3,77 N 7,14 F 27,44 Gd 13,36

gef.: C 34,51 H 3,94 N 7,02 F 27,25 Gd 13,18

**Beispi l 2**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecansäure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 5,47 g (60 mmol) 2,3- Dihydroxypropylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 29,70 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 30,32 H 2,20 N 2,36 F 54,35

gef.: C 30,12 H 2,41 N 2,18 F 54,15

- b) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (48,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 15:1).

Ausbeute: 24,07 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
gef.:	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Metallkomplex V)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,21 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,09 g (85 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10	Gd 13,19
gef.:	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 12,93

**Beispi I 3**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,25 g (60 mmol)

5-Hydroxy-3-oxa-pentylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 32,20 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,54	H 2,65	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 31,61	H 2,84	N 2,14	F 52,85

- b) N-(5-Hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (49,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10-M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rück-

stand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 26,09 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,28	H 3,05	N 2,35	F 54,25
gef.:	C 32,12	H 3,21	N 2,18	F 54,09

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Metallkomplex VIII)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,45 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,10 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
gef.:	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

#### Beispiel 4

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 3,66 g (60 mmol) 2-Aminoethanol und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.  
Ausbeute: 28,90 g (89 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 29,75	H 2,14	N 2,48	F 57,14
gef.:	C 29,61	H 2,29	N 2,37	F 57,01

- b) N-(2-Hydroxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

28 g (49,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).

Ausbeute: 25,12 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,50	H 2,56	N 2,54	F 58,59
gef.:	C 30,32	H 2,71	N 2,48	F 58,43

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-hydroxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,75 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,81 g (91 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers Wassergehalt: 7,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,08	H 3,64	N 7,23	F 27,77	Gd 13,52
gef.:	C 33,91	H 3,82	N 7,14	F 27,58	Gd 13,41

### Beispiel 5

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäureamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird bei 0°C Ammoniakgas für ca. 2 Stunden in die Lösung geleitet. Man rührt 4 Stunden bei 0°C nach, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und

im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 27,85 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 27,66 H 1,55 N 2,69 F 61,97

gef.: C 27,49 H 1,72 N 2,54 F 61,81

b) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecylamin, Hydrochlorid

27 g (51,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol/Diethylether um.

Ausbeute: 26,75 g (95 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 26,51 H 2,04 N 2,58 F 59,41 Cl 6,52

gef.: C 26,37 H 2,21 N 2,46 F 59,25 Cl 6,38

c) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid

Zu 26,5 g (48,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 14,8 g (146,2 mmol) Triethylamin, gelöst in 300 ml Dichlormethan tropft, gibt man bei 0°C 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäurechlorid und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man gibt 300 ml 5 % ige aqu. Salzsäure zu und rührt 30 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton: 20:1).



Ausbeute: 32,03 g (87 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 36,57 H 4,00 N 1,85 F 42,75

gef.: C 36,46 H 4,12 N 1,76 F 42,53

- d) N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

31 g (41,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5c werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 25 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).

Ausbeute: 27,68 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 37,26 H 4,35 N 1,89 F 43,56

gef.: C 37,11 H 4,51 N 1,73 F 43,41

- e) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Metallkomplex VII)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid

gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,77 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5d zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 18,05 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 6,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
gef.:	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

### Beispiel 6

- a) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(12-amino-3,6,9-trioxa-dodecyl)-amid]- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 14,66 g (60 mmol) 1,12-Diamino-3,6,9-trioxa-dodecan und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/50 ml n-Butanol und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).  
Ausbeute: 12,66 g (69 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 3,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,16	H 4,54	N 8,49	F 27,96	Gd 13,61
gef.:	C 30,02	H 4,68	N 8,35	F 27,81	Gd 13,45

- b) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,16-tetraoxa-13-aza-14-oxo-C<sub>19</sub>-C<sub>26</sub>-hepta-decafluor)-hexacosyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Metallkomplex IX)

11,3 g (21,64 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure, 0,85 g (20 mmol) Lithiumchlorid und 4,95 g (43 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 25 °C in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 6,19 (30 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 12,5 g (10,82 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a und 3,29 g (32,47 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1300 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 13,01 g (90 % d. Th.)

Wassergehalt: 6,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,86	H 4,30	N 7,34	F 24,17	Gd 11,77
gef.:	C 36,68	H 4,41	N 7,25	F 24,03	Gd 11,55

### Beispiel 7

1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboxymoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g

(31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,63 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 13,86 g (78 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
gef.:	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

### Beispiel 8

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2,3,4,5,6-penta-hydroxy)-hexylamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 10,87 (60 mmol) Glucamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 150 ml Dichlormethan/150 Dioxan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 8 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 400 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 5:1) chromatographiert.

Ausbeute: 30,71 g (78 % d. Th.)

Elementaranalyse:

gef.: C 31,44 H 3,09 N 1,97F 47,01

- b) N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecyl)-amin

30 g (43,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 48 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 500 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 500 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 15 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 5 mal mit je 400 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol=3:1).

Ausbeute: 19,69 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

**Elementaranalyse:**

gef.: C 32,05 H 3,43 N 1,97 F 47,93

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-2,3,5,6-penthydroxy)-hexyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 15,88 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung

aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,10 g.(79 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,64	H 3,93	N 6,55	F 25,17	Gd 12,26
gef.:	C 34,49	H 4,13	N 6,48	F 25,03	Gd 12,11

### Beispiel 9

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoridecansäure-N-(2,2-dimethyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-6-yl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 9,67 (60 mmol) 5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-ol und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml Wasser zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert. Ausbeute: 27,62 g (85 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,30	H 3,03	N 2,11	F 48,54
gef.:	C 34,15	H 3,19	N 2,04	F 48,37

- b) N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoridecyl)-amin

27 g (40,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 26 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 20 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 6 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 5 mal mit je 250 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 6:1). Ausbeute: 20,09 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

#### Elementaranalyse:

ber.:	C 31,44	H 2,97	N 2,29	F 52,83
gef.:	C 31,26	H 3,11	N 2,18	F 52,67

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,71 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 13,40 g (69 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 9,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,37	H 3,79	N 6,87	F 24,41	Gd 12,86
gef.:	C 34,18	H 3,95	N 6,71	F 24,25	Gd 12,70

### Beispiel 10

#### a) Perfluorooctylsulfonsäure-N-[(2-benzyloxycarbonylamino)-ethyl]-amid

40 g (173,4 mmol) 1-Benzyloxycarbonylamino-2-aminoethan, Hydrochlorid, 87,1 g (173,4 mmol) Perfluorooctylsulfofluorid und 35,42 g (350 mmol) Triethylamin werden 10 Stunden auf 80°C erwärmt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und gibt direkt auf eine Kieselgelsäule zur chromatographischen Aufreinigung (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1).

Ausbeute: 42,22 g (36 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,97	H 1,94	N 4,14	F 47,75	S 4,74
gef.:	C 31,83	H 2,11	N 4,03	F 47,63	S 4,63

#### b) Perfluorooctylsulfonsäure-N-[(2-amino)-ethyl]-amid

30 g (44,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a werden in 300 ml Methanol gelöst und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 24,05 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 22,15	H 1,30	N 5,17	F 59,57
gef.:	C 22,04	H 1,41	N 5,05	F 59,62



- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(2-perfluorooctylsulfonylamino)-ethyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,61 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 15,76 g (86 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 6,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,19	H 3,06	N 8,50	F 27,99	Gd 13,63	S 2,78
gef.:	C 30,03	H 3,18	N 8,41	F 27,81	Gd 13,50	S 2,61

### Beispiel 11

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-benzyloxy-carboxylamino-ethyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung aus 13,84 g (60 mmol) 1-Benzoyloxycarbonylamin-2-aminoethan, Hydrochlorid und 12,14 g (120 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0 °C, anschließend 5

Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 33,30 g (83 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 37,84 H 2,74 N 4,01 F 46,25

gef.: C 37,67 H 2,89 N 3,88 F 46,11

- b) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-[(2-amino)-ethyl]-amid

30 g (42,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a werden in 500 ml Methanol gelöst und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 24,24 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 29,80 H 2,32 N 4,96 F 57,24

gef.: C 29,67 H 2,41 N 4,88 F 57,15

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[3-aza-6-oxa-4-oxo-(C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>-heptadecafluor)-hexadecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,96 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel

11b und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 15,31 g (82 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,71	H 3,51	N 8,34	F 27,46	Gd 13,37
gef.:	C 33,61	H 3,63	N 8,17	F 27,31	Gd 13,20

### Beispiel 12

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure-N-[(2-hydroxy)-ethyl]-amid

Zu 24,25 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 3,66 g (60 mmol) Ethanolamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 24,86 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,98	H 2,60	N 3,01	F 53,09
gef.:	C 30,71	H 2,81	N 2,87	F 52,82

- b) N-(2-Hydroxyethyl)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecyl)-amin

24 g (51,59 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 12 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 20,95 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 31,94 H 3,13 N 3,10 F 54,73

gef.: C 31,71 H 3,31 N 3,01 F 54,58

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(2-hydroxy)-ethyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorundecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,98 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 14,01 g (83 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

## Elementaranalyse:

ber.:	C 35,03	H 3,98	N 7,91	F 23,24	Gd 14,79
gef.:	C 34,85	H 4,19	N 7,75	F 23,05	Gd 14,58

**Beispiel 13**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure-N-(3,6,9,12-tetraoxatridecyl)-amid

Zu 24,25 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 12,44 g (60 mmol) 3,6,9,12-Tetraoxa-tridecylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan, getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert. Ausbeute: 31,61 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

## Elementaranalyse:

ber.:	C 37,33	H 4,29	N 2,29	F 40,40
gef.:	C 37,15	H 4,41	N 2,12	F 40,18

- b) N-(3,6,9,12-Tetraoxatridecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecyl)-amin

31 g (50,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 32 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den

Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 28,17 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,20	H 4,72	N 2,34	F 41,34
gef.:	C 38,05	H 4,83	N 2,40	F 41,50

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(3,6,9,12-tetraoxa)-tridecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluorundecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,49 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).  
Ausbeute: 16,13 g (84 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,75	H 4,67	N 6,95	F 20,43	Gd 13,01
gef.:	C 37,91	H 4,81	N 6,83	F 20,60	Gd 13,15

**B ispiel 14**

- a) 2-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amino-essigsäure-t.butylester

Zu 32,0 g (58,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 24,89 g (180 mmol) Kaliumcarbonat in 300 ml Acetonitril tropft man bei 50 °C 6,523 g (40 mmol) Bromessigsäure-t.butylester zu und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur. Man gibt 300 ml Dichlormethan zu, filtriert von den ausgefallenen Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 28,11 g (57 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,80	H 3,24	N 2,25	F 51,98
gef.:	C 34,98	H 3,31	N 2,20	F 52,16

- b) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(t.butyloxycarbonylmethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,87 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).  
Ausbeute: 16,64 g (85 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.:	C 36,04	H 3,92	N 6,82	F 26,19	Gd 12,72
gef.:	C 35,92	H 3,83	N 6,91	F 26,29	Gd 12,84

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(carboxymethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (8,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Ausbeute: 10,48 g (91 % d. Th.)

## Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,06	H 3,28	N 7,01	F 26,94	Gd 13,12	Na 1,92
gef.:	C 33,19	H 3,40	N 7,20	F 27,14	Gd 13,25	Na 2,00

**Beispiel 15**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-amid

Zu 32 g (56,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a gibt man 2,96 g (74 mmol) Natriumhydrid (aus 60 % Natriumhydrid in Parafinöl) in 300 ml Tetrahydrofuran und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Man tropft 7,67 g (74 mmol) Bromessigsäure-t.butylester, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, zu und rührt 5 Stunden bei 50 °C. Man gibt 50 ml Methanol zu und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/(2-Propanol= 20:1). Ausbeute: 23,46 g (61 % d. Th.)



## Elementaranalyse:

ber.: C 35,36 H 3,26 N 2,06 F 47,54

gef.: C 35,52 H 3,40 N 2,17 F 47,40

- b) N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-N-[4-t.butyloxycarbonyl-3-oxa)-butyl]-amin

35,0 g (51,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 31,88 g (93 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.: C 36,10 H 3,64 N 2,11 F 48,54

gef.: C 35,90 H 3,75 N 2,20 F 48,71

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(4-t.butyloxycarbonyl-3-oxa)-butyl]-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 10,57 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stun-

den bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,63 g (82 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,68	H 4,10	N 6,58	F 25,29	Gd 12,31
gef.:	C 36,81	H 4,20	N 6,41	F 25,40	Gd 12,19

- d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(4-carboxy-3-oxa)-butyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluoridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

12 g (9,40 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15c werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 11,41 g (92 % d. Th.)

Wassergehalt: 5,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,82	H 3,49	N 6,76	F 25,98	Gd 12,65	Na 1,85
gef.:	C 33,95	H 3,60	N 6,88	F 26,15	Gd 12,49	Na 1,93

**Beispiel 16**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 32,62 g (60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert. Ausbeute: 52,87 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 28,50 H 1,49 N 1,38 F 63,87

gef.: C 28,65 H 1,61 N 1,50 F 64,01

- b) N-Bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

52 g (51,42 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16a werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/70 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 47,18 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,90	H 1,72	N 1,40	F 64,77
gef.:	C 30,03	H 1,81	N 1,55	F 65,00

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 15,84 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 20,95 g (82 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,10	H 2,82	N 5,22	F 40,14	Gd 9,77
gef.:	C 29,87	H 2,91	N 5,09	F 40,28	Gd 9,98

**Beispiel 17**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-amid

Zu 32 g (52,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a gibt man 2,80 g (70 mmol) Natriumhydrid (aus 60 % Natriumhydrid in Parafinöl) in 300 ml Tetrahydrofuran und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Man tropft 9,68 g (70 mmol) Bromessigsäure-t.butylester gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 5 Stunden bei 50 °C. Man gibt 50 ml Methanol zu

und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 19,31 g (59 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,76	H 2,91	N 2,25	F 51,82
gef.:	C 32,98	H 2,99	N 2,36	F 51,98

- b) N-(3,6-Dioxa-heptyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

32 g (51,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 28,47 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,51	H 3,31	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 33,63	H 3,41	N 2,21	F 52,87

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(3,6-dioxa)-heptyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g

(31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,68 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,09 g (83 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,41	H 3,96	N 6,88	F 26,45	Gd 12,88
gef.:	C 35,57	H 4,11	N 6,72	F 26,58	Gd 12,97

**Beispiel 18**

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(hexyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,07 g (60 mmol) nHexylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert. Ausbeute: 30,95 g (89 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,72	H 3,33	N 2,31	F 53,35
gef.:	C 35,60	H 3,45	N 2,43	F 53,63

b) N-(Hexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecyl)-amin

31 g (51,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 28,16 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 36,56 H 3,75 N 2,37 F 54,62

gef.: C 36,40 H 3,82 N 2,27 F 54,81

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(hexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 10,98 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,29 g (84 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.:	C 36,94	H 4,19	N 6,99	F 26,85	Gd 13,07
gef.:	C 37,18	H 4,31	N 7,18	F 26,67	Gd 13,19

**Beispiel 19**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-[(10-t.butyloxycarbonyl)-decyl]-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 15,45 g (60 mmol) 11-Amino-undecansäure-t.butylester und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan, getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert. Ausbeute: 42,04 g (92 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.:	C 42,58	H 4,76	N 1,84	F 42,41
gef.:	C 42,74	H 4,90	N 1,73	F 42,61

- b) N-(10-t.Butyloxycarbonyl-decyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

39 g (51,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur



Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/70 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 350 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol=20:1).

Ausbeute: 34,84 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,38	H 5,12	N 1,87	F 43,20
gef.:	C 43,22	H 5,23	N 1,96	F 43,33

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(10-t.butyloxycarbonyl)-decyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,87 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 17,92 g (83 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,65	H 4,89	N 6,18	F 23,76	Gd 11,57
gef.:	C 40,81	H 4,99	N 6,32	F 23,94	Gd 11,73

- d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(10-carboxy)-decyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex, Natriumsalz

12 g (8,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19c werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 12,48 g (92 % d. Th.)

Wassergehalt: 6,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,07 H 4,34 N 6,34 F 24,37 Gd 11,87 Na 1,73

gef.: C 37,89 H 4,44 N 6,22 F 24,51 Gd 12,01 Na 1,80

## Beispiel 20

- a) 15-Benzyl-3,6,9,12,15-Pentaoxa-hexadecylsäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl)-amid

Zu 19,67 g (57,45 mmol) 15-Benzyl-3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecylsäure in 250 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 32,62 g (60 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tridecylamin, Hydrochlorid und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 44,91 g (94 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 41,89	H 4,12	N 1,68	F 38,84
gef.:	C 42,02	H 4,25	N 1,83	F 39,07

- b) N-15-Benzyl-3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl)-amin

43 g (51,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a) werden in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 350 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 39,32 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,60	H 4,12	N 1,68	F 38,84
gef.:	C 42,45	H 4,23	N 1,57	F 38,99

- c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(15-benzyl-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-tridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid

gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 12,98 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20b) zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 18,84 g (83 % d. Th.)

#### Elementaranalyse:

ber.:	C 40,34	H 4,51	N 5,88	F 22,60	Gd 11,00
gef.:	C 40,50	H 4,62	N 5,76	F 22,73	Gd 11,16

- d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(14-hydroxy -3,6,9,12-tetraoxa)-tetradecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)- perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

12 g (8,40 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20c werden in 150 ml Methanol gelöst und 1,0 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Ausbeute: 10,13 g (95 % d. Th.)

#### Elementaranalyse:

ber.:	C 38,80	H 4,61	N 1,10	F 25,45	Gd 12,39
gef.:	C 38,87	H 4,73	N 1,20	F 25,58	Gd 12,50

### Beispiel 21

- a) 2-N-Trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin

100,0 g (356,7mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin werden in einer Mischung aus 1000 ml Trifluoressigsäureethylester und 500 ml Ethanol gelöst und 24

Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether.

Ausbeute: 128,9 g (96 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers.

Schmelzpunkt: 98,5 °C.

Elementaranalyse:

ber.: C 51,07      H 5,09      N 7,44      F 15,14

gef.: C 51,25      H 5,18      N 7,58      F 15,03

b) 2-N-Trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 125,0 g (332,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21a) und 188,7 g (332,0 mmol) 1- Perfluoroctylsulfonylpiperazin (hergestellt nach DE 19603033) in 750 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°C 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin -1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1). Ausbeute: 286,0 g (93% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Schmelzpunkt: 92 °C.

Elementaranalyse:

ber.: C 36,30      H 2,83      N 6,05      F 41,01      S 3,46

gef.: C 36,18      H 2,94      N 5,98      F 40,87      S 3,40

c) 6-N- Benzyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In eine Lösung aus 280,0 g (302,2 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 21b) in 2000 ml Ethanol, leitet man bei 0°C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0°C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 243,5 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.: C 37,60      H 3,28      N 6,75      F 38,89      S 3,86

gef.: C 37,55    H 3,33    N 6,68    F 38,78    S 3,81

d) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-[1-O- $\alpha$ -D -carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 100,0 g (120,4 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c), 72,1 g (120,4 mol) 1-O- $\alpha$ -D-Carboxymethyl – 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose und 13,86 g (120,4 mol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 500 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0°C 41,27g (200,0 mmol) N,N – Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel.

(Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1).

Ausbeute: 136,1 g (87 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 57,32	H 4,89	N 4,31	F 24,86	S 2,47
gef.:	C 57,38	H 5,07	N 4,22	F 24,78	S 2,39

e) 2-N-[1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-1-[(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

130,0 g (100,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21d) werden in 2000 ml Ethanol gelöst und es werden 10,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute : 91,7 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	S 3,50	F 35,24
gef.:	C 33,91	H 3,72	N 6,04	S 3,40	F 35,31

- f) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) ]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl) ]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex (Metallkomplex XV)

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol ) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl )-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl )-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 75,9 g (91,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09	N 8,24	S 2,10	F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,28	H 4,15	N 8,19	S 2,15	F 21,03	Gd 10,14

## Beispiel 22

- a) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl -3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl) ]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e) , 6,28g (54,55mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62g (109,0 mol ) Lithiumchlorid und 34,35g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl )-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl )-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex , werden unter leichter Erwärmung

in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 16,88g (81,8 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 76,0 g (92,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 6,88 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,90	H 3,93	N 8,32	S 2,12	F 21,33	Gd 10,38
gef.:	C 34,81	H 4,02	N 8,27	S 2,09	F 21,22	Gd 10,19

### Beispiel 23

#### a) 2-[4-3-Oxapropionsäureethylester]-phenylelessigsäuremethylester

Zu 200,0 g (1204,0 mmol) 4-Hydroxyphenylelessigsäuremethylester, 212,0 g (2000,0 mmol) Natriumcarbonat in 2000 ml Aceton gibt man 233,8 g (1400,0 mmol) 2-Bromessigsäureethylester und kocht 5 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester = 15:1).

Ausbeute: 288,5 g (95,0 % der Theorie) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 61,90	H 6,39
gef.:	C 61,75	H 6,51

#### b) 2-[4-3-Oxapropionsäureethylester]-phenyl-2-bromessigsäuremethylester

Zu 285,0 g (1130,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23a), gelöst in 2000 ml Tetrachlorkohlenstoff, gibt man 201,0 g (1130,0 mmol) N-Bromsuccinimid und 100,0 mg Dibenzoylperoxid und kocht acht Stunden unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, filtriert das ausgefallene Succinimid ab und



dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: n-Hexan / Aceton = 15 : 1).

Ausbeute: 359,2 g (96,0 % der Theorie) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 47,28      H 4,57      Br 24,16

gef.: C 47,19      H 4,71      Br 24,05

c) 2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyl-2-[1-(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)]-essigsäuremethylester

Zu 603,0 g (3500,0 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, in 6000 ml Chloroform gibt man 350,0 g (1057,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23b) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit jeweils 3000 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion (Beispiel 23d) eingesetzt.

Ausbeute : 448,0 g (quantitativ) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 59,70      H 8,11      N 13,26

gef.: C 59,58      H 8,20      N 13,18

d) 2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl-2-[1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure

445,0 g (1053,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23c) und 496,0 g (5270,0 mmol) Chloressigsäure werden in 4000 ml Wasser gelöst. Man stellt mit 30 %iger wässriger Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 und rührt 8 Stunden bei 70°C. Anschließend stellt man den pH-Wert der Reaktionslösung durch Versetzen mit 30 %iger wässriger Natronlauge auf 13 ein und kocht 30 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 4000 ml Methanol aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur ausgerührt. Man filtriert vom ausgefallenen

Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und reinigt den Rückstand an RP-18 C (Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute : 403,0 g (69,0 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,2 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 51,98      H 6,18      N 10,10

gef.: C 51,80      H 6,31      N 10,01

e) 2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl- 2-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure, Gd-Komplex

Zu 400 g (721,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23d) in 2000 ml Wasser gibt man 130,73 g (360,65 mmol) Gadoliniumoxid und rührt 5 Stunden bei 80°C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 511 g (quantitativ) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 11,0 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,67      H 4,41      N 7,98      Gd 22,19

gef.: C 40,51      H 4,52      N 8,03      Gd 22,05

f) 6-N-[2-[4-(3-Oxapropionyl )-phenyl]-2-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl )-1,4,7,10-tetraazacyclododecan –10-yl]-essigsäure)]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl )-piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e) , 6,28 g (54,55 mmol ) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mmol ) Lithiumchlorid und 38,66 g (54,55 mmol). der Titelverbindung aus Beispiel 23e) werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst . Bei 10.°C gibt man 16,88 g (81,8 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch

Chromatographie gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser/Ethanol/Acetonitril). Man löst das erhaltene Produkt in wenig Wasser und stellt mit wässriger Natronlauge den pH-Wert der Lösung auf 7,4 ein. Anschließend wird die Produktlösung gefriertrocknet.  
Ausbeute: 79,1 g (89% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.  
Wassergehalt: 10,3 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,86	H 3,77	N 6,88	S 1,97	F 19,82	Gd 9,65
gef.:	C 36,75	H 3,84	N 6,80	S 2,03	F 19,75	Gd 9,57

### Beispiel 24

a) 6-N-[1,4,7-Tris(t butyloxycarbonylmethyl)-10-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-carboxymethyl]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-carboxymethyl-mannopyranose)-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

15,0 g (26,19 mmol) 1,4,7-Tris(t-butyloxycarbonylmethyl)-10-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 24,0 g (26,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e) und 3,01 g (26,19 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 150 ml Dimethylformid gelöst und bei 0°C 8,25 g (40,0 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1).

Ausbeute: 35,45 g (92,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 44,08	H 5,69	N 7,62	F 21,95	S 2,18
gef.:	C 44,01	H 5,81	N 7,53	F 21,87	S 2,03

b) 6-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-carboxymethyl]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-carboxymethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

30,0 g (20,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 24a) werden in 50 ml Chloroform gelöst und 300 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Man rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 300 ml Wasser gelöst. Man gibt 3,69 g (10,19 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 5 Stunden bei 80 °C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und an Kieselgel gereinigt ( RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 11,0 g (37,0 % der Theorie) eines farblosen und amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 11,3 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,62	H 3,87	N 7,69	F 22,16	S 2,20	Gd 10,97
gef.:	C 34,57	H 3,95	N 7,60	F 22,05	S 2,13	Gd 10,90

### Beispiel 25

a) 6-N-[3,6,9-Tris (carboxymethyl) –3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-oyl]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 24,0 g (26.19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e), gelöst in 100 ml Dimethylformaid / 30ml Pyridin, gibt man 12,10 g (30,0 mmol) 3-N-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-6-N-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure und rührt 5 Stunden bei 50 °C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der resultierenden Lösung durch Zugabe von 20% iger wässriger Natronlauge auf 13 gestellt. Man rührt 8 Stunden bei 22 °C und einem pH-Wert von 13. Die Lösung wird durch Zugabe von konz.Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,2 gebracht und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert ( Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute : 17,26 g (51,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 9,3 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.:	C 37,19	H 4,21	N 7,59	F 25,00	S 2,48
gef.:	C 37,10	H 4,30	N 7,48	F 25,07	S 2,42

b) 6-N-[3,6,9-Tris (carboxylatomethyl) –3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-oyl]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz

Zu 10,0 g (7,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25a) in 100 ml Wasser gibt man 1,40 g (3,87 mmol) Gadoliniumoxid und rührt 2 Stunden bei 70 °C. Die Lösung wird filtriert. Das Filtrat mit 2N Natronlauge auf einen pH-Wert von 7,4 gestellt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 11,36 g (quantitativ) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 10,5 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.:	C 32,72	H 3,43	N 6,68	S 2,18	Gd 10,71	Na 1,57	F 22,00
gef.:	C 32,65	H 3,51	N 6,71	S 2,08	Gd 10,61	Na 1,68	F 21,87

### Beispiel 26

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-10-(pentanoyl-3-aza 4-oxo-5-methyl-5yl)]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

50,0 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c), 6,93 g (60,20 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 5,09 g ( 120,0 mmol ) Lithiumchlorid und 37,91 g (60,20 mmol ) 1,4,7-Tris[ carboxylatomethyl )–1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl), Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 20,63 g (100,0 mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur . Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch

114

Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol /Acetonitril ).

Ausbeute: 75,53 g (87,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 10,1 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

gef.: C 37,39 H 4,02 N 8,70 S 2,16 F 22,29 Gd 10,75

b) 2-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex,10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

70,0 g (48,53 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 21d) werden in 500 ml Wasser / 100 ml Ethanol gelöst , mit 5,0 g Palladium Katalysator ( 10% Pd / C ) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Anschließend saugt man vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 75 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 63,5 g (quantitativ ).

Wassergehalt: 9,8 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

gef.: C 37,39 H 4,03 N 8,65 S 2,20 F 22,31 Gd 10,78

c) 6-N-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4oxo-5-methyl-5yl)]-L-lysin-[ 1-(4-perfluoroctylsulfonyl )-piperazin]-amid

50,0 g (38,22 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 26b) , 4,40 g (38,22 mmol ) N-Hydroxysuccinimid, 3,39 g (80,0 mmol) Lithiumchlorid und 22,88 g (38,22 mmol) 1-O- $\alpha$ -D-Carboxymethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose

werden unter leichter Erwärmung ( 30 bis 40 °C ) in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 10,32 g (50,0 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man giesst die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18 , Laufmittel: Gradient aus Wasser /Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 64,25 g (89,0 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,9 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.: C 46,42    H 4,54    N 6,67    S 1,70    F 17,10    Gd 8,33

gef.: C 46,36    H 4,71    N 6,60    S 1,61    F 17,19    Gd 8,21

d) 6-N-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,8,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4oxo-5-methyl-5yl)]-L-lysin-[ 1-(4-perfluoroctylsulfonyl )-piperazin]-amid, Gd-Komplex

60,0 g (31,77 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 26c) werden in 500 ml Ethanol gelöst und mit 6,0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C ) versetzt. Es wird solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Anschließend saugt man vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 150 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 48,55 g ( quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 3,9 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.: C 35,37    H 4,02    N 8,25    S 2,10    F 21,13    Gd 10,29

gef.: C 35,28    H 4,13    N 8,17    S 2,03    F 21,05    Gd 10,20

### Beispiel 27

a) 1,7-Bis-(benzyloxycarbonyl)- 4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino] - acetyl]-1,4,7,10 tetraazacyclododecan)

Zu 50,0 g (113,5 mmol) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan und 66,42 g (113,5 mmol) 2-(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure (hergestellt nach DE 196 03 033) in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°C 49,46 g (200,0 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol =20:1). Ausbeute: 65,2 g (57 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,91	H 3,80	N 6,95	F 32,05	S 3,18
gef.:	C 42,85	H 3,90	N 6,87	F 31,98	S 3,15

b) 1,7-Bis-(benzyloxy)-4-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-10-[1-O- $\alpha$ -D-carboxymethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 60,0 g (59,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a) und 35,64 g (59,53 mmol) 1-O- $\alpha$ -D-Carboxymethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose, hergestellt nach DE 19728954., in 300ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°C 24,73 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol = 20:1).

Ausbeute: 76,6 g (81,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 54,44	H 4,70	N 4,41	F 20,33	S 2,02
gef.:	C 54,37	H 4,81	N 4,35	F 20,27	S 1,96

c) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-7-(1-O- $\alpha$ -D-carboxymethyl-mannopyranose)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan



70 g (44,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27b werden in 800 ml Ethanol gelöst und 8 g Palladium Katalysator ( 10% Pd/C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 42,3 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,04	H 3,99	N 7,30	F 33,65	S 3,34
gef.:	C 35,15	H 4,13	N 7,13	F 33,48	S 3,26

d) 1,7-Bis-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10 – tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-10-( 1-O- $\alpha$ -D – carbonylmethyl-mannopyranose )- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan

20 g (20,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27c), 5,09g (120 mmol) Lithiumchlorid und 37,78 g (60 mmol) 1,4,7-Tris ( carboxylatomethyl ) - 10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan ,Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 29,67 g (120 mmol) EEDQ hinzu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18 , Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ).

Ausbeute : 13,2 g (29,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,8% .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.:	C 36,31	H 4,34	N 9,62	S 1,47	F 14,79	Gd 14,41
gef.:	C 36,24	H 4,27	N 9,58	S 1,51	F 14,85	Gd 14,25

**Beispi I 28**

- a) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-[2-(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-10-[pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-Gd-Komplex. 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan.

50,0 g (49,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a), 5,71 g (49,61 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 4,24 g (100 mmol) Lithiumchlorid und 31,24 g (49,61 mmol) und 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(pentanoyl-3-aza-oxo-5-methyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 15,47 g (75 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 65,1 g (81,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,9 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,79	H 4,11	N 8,65	S 1,98	F 19,94	Gd 9,72
gef.:	C 40,71	H 4,20	N 8,58	S 2,03	F 19,87	Gd 9,68

- b) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl – 7{(-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-10 – [1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex]}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan.

60,0 g (37,05 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28a) werden in 600 ml Ethanol gelöst und 6,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 50,06 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 3,9 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,67	H 4,03	N 10,37	S 2,37	F 23,90	Gd 11,64
gef.:	C 34,58	H 4,15	N 10,28	S 2,30	F 23,84	Gd 11,57

c) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-4,10 – bis [1-O- $\alpha$ -D – carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose] –7-  
 {(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-[1,4,7-tris ( carboxylatomethyl ) –  
 1,4,7,10-tetraazacyclododecan – 10-yl] -Gd-Komplex} –1,4,7,10-  
 tetraazacyclododecan

40,0 g (29,60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28b), 2,54 g (60,0 mmol) Lithiumchlorid und 44,9 g (75,0 mmol) 1-O- $\alpha$ -D –Carboxymethyl – 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose werden unter leichter Erwärmung in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 24,73 g (100,0 mmol) EEDQ hinzu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18, Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ).

Ausbeute: 31,98 g (43,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 3,5 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 53,06	H 5,05	N 5,57	S 1,28	F 12,85	Gd 6,26
gef.:	C 52,95	H 5,19	N 5,48	S 1,23	F 12,77	Gd 6,14

d) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-4,10 – bis [1-O- $\alpha$ -D – carbonylmethyl-mannopyranose] –7-[(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-  
 [1,4,7-tris ( carboxylatomethyl ) –1,4,7,10-  
 tetraazacyclododecan – 10-yl]- Gd-Komplex} –1,4,7,10- tetraazacyclododecan

30,0 g (11,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28c) werden in 300 ml Ethanol / 30 ml Wasser gelöst und 4,0 g Palladium Katalysator ( 10% Pd / C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur, filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 21,39 g ( quantitativ ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 3,4 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.:	C 36,87	H 4,39	N 7,82	S 1,79	F 18,03	Gd 8,78
gef.:	C 36,80	H 4,50	N 7,85	S 1,68	F 17,91	Gd 8,70

### Beispiel 29

a) 6-N-[3,6-Bis(carboxymethyl)-octan-1,8- dicarbonsäure- 1-carboxy-8-oyl]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D- carboxymethyl – mannopyranose )-lysin – [1-(4perfluoroctylsulfonyl ) –piperazin ] – amid

Zu 27,5 g (30,0 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 21e ) , gelöst in 300 ml Dimethylformamid / 100ml Pyridin,gibt man 25,62 g (100,0 mmol ) Ethylendiamin-N, N, N', N' - tetraessigsäuredianhydrid und rührt 5 Stunden bei 50°C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 300 ml Wasser gelöst , durch Zugabe von 20% iger wässriger Natronlauge auf einen pH Wert von 10 gestellt und anschließend wird die basische Produktlösung durch Zugabe von. konz. Salzsäure auf einen pH Wert von 3 gebracht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert ( Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ). Ausbeute : 18,22 g (51,0 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 7,9 % .

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.:	C 36,31	H 3,98	N 7,06	F 27,12	S 2,69
gef.:	C 36,23	H 4,07	N 6,98	F 27,05	S 2,62

b) 6-N-[3,6-Bis (carboxylatomethyl )-octan-1,8-dicarbonsäure – 1-carboxylato-8-oyl] – 2-N-(1-O- $\alpha$ -D- carboxymethyl – mannopyranose ) –L-lysin – [1-(4-perfluoroctylsulfonyl ) –piperazin ] – amid , Mn-Komplex, Natriumsalz

10 g ( 8,397 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 29a) werden in 200 ml Wasser gelöst. Man gibt 965 mg ( 8,397 mmol ) Mangan ( II ) carbonat zu und rührt 3 Stunden auf 60°C. Die Lösung wird mit 5% iger wässriger Natronlauge auf einen pH Wert.von 7,4 gestellt, filtriert und anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute : 10,52 g ( 99,0 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs. Wassergehalt : 7,8 %

Elementaranalyse ( berechnet auf wasserfreie Substanz ):

ber.: C 34,16 H 3,50 N 6,64 S 2,53 F 25,52 Mn 4,34 Na 1,82

gef.: C 34,06 H 3,61 N 6,58 S 2,47 F 25,47 Mn 4,30 Na 1,97

### Beispiel 30

a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-mannopyranose

Auf analoge Weise, wie in der Literatur beschrieben [M.L.Wolfrom und A.Thompson in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol.II, 53 , pp. 211-215, (1963)] liefert die Umsetzung von 150 g (832.5 mmol)  $\alpha,\beta$ -D-Mannopyranose mit einem Gemisch aus 1500 ml absolutem Pyridin und 1500 ml Essigsäureanhydrid nach Aufarbeitung 315 g (96,7 %) der oben genannten Titelverbindung als Rohprodukt in Form eines viskosen und farblosen Öls. Durch  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte das  $\alpha$  zu  $\beta$ -Verhältnis beider Anomeren mit 4:1 bestimmt werden. Auf eine Trennung der  $\alpha,\beta$ -Anomeren der oben genannten Titelverbindung kann zur Durchführung der nachfolgenden Reaktionsschritte verzichtet werden.

Elementaranalyse:

ber.: C 49,21 H 5,68

gef.: C 49,12 H 5,78

b) 1-O- $\alpha$ -D-(5-Ethoxycarbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose

Auf analoge Weise, wie in der Literatur für die Synthese von Aryl Glycopyranosiden beschrieben [J. Conchie und G.A. Levvy in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol.II, 90, pp. 345-347, ( 1963 )] führt die Umsetzung von 156,2 g (400 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21a) als  $\alpha$ ,  $\beta$ -Anomerengemisch mit 67 ml ( 400 mmol ) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 60,8 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in insgesamt 600 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent: Hexan/ Essigsäure-ethylester 2:1) zur Bildung von 100,05 g (51 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Durch  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte gezeigt werden, daß es sich bei der oben genannten Titelverbindung ausschließlich um das reine  $\alpha$ -Anomere handelt.

Elementaranalyse:

ber.: C 52,94      H 6,77

gef.: C 52,80      H 6,78

c) 1-O- $\alpha$ -D-(5-Carboxy)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose

Eine gerührte Suspension von 141,0 g ( 289 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 30b) in 200 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 238,5 g ( 4,26mol ) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt . Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 200 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 372 ml ( 3,128 mol ) Benzylbromid über einen Zeitraum von zwei Stunden tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 110 °C gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der Aufarbeitung in insgesamt 2,5 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen derselbigen über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges

Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 °C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 172,2 g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 75,68      H 7,16

gef.: C 75,79      H 7,04

d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

100,0 g (134,0 mmol) der unter Beispiel 30c) hergestellten Carbonsäure und 32,4 g (281,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 500 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 58,0 g (281,4 mmol) N,N'-

Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt und es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 111,3 g (134,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c), gelöst in 300 ml Dimethylformamid tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 20:1; die Durchführung der Chromatographie erfolgt unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Ethanolanteils).

Ausbeute: 132,5 g (67,4 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 54.02      H 4.88      N 3.82      F 22.01      S 2.19

gef.: C 53.87      H 4.85      N 4.02      F 22.55      S 2.06





Dicyclohexylhamstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 93,0 g (81,6 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 9,53 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.15	H 4.39	N 7.96	F 20.38	S 2.02	Gd 9.92
gef.:	C 36.92	H 4.50	N 7.68	F 19.77	S 1.91	Gd 10.08

### Beispiel 31

- a) 2-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-Carbonyl)pentyl-mannopyranose]-6-N-{2-[4-(3-oxapropionyl )-phenyl]-2-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl )-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure}-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl )-piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz

Eine gerührte Suspension von 5,0 g (9.06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Reaktionslösung des N-Hydroxysuccinimidesters der Titelverbindung aus Beispiel 3e) wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 4,0 g (4,12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10Ae) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in 900 ml Aceton eingetropft, wobei die Titelverbindung als farbloser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und anschließend mit 1 molarer Natronlauge der pH-Wert dieser Lösung auf

genau 7,2 eingestellt. Die so erhaltene wässrige Produktlösung wird über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON<sup>®</sup> : cut off : 3000 Da) zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,33g (92,4 % d. Th., bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) als farbloses Lyophilisat mit einem Wassergehalt von 7,38 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.48	H 4.13	N 6.65	F 19.16	S 1.90	Gd 9.33	Na 1.36
gef.:	C 39.52	H 4.12	N 6.67	F 19.70	S 1.89	Gd 9.30	Na 1.41

### Beispiel 32

- a) 3,5-Bis-benzyloxycarbonylamino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid

In einem Lösungsmittelgemisch aus 125 ml trockenem Tetrahydrofuran und 125 ml trockenem Dioxan werden 20g (47,5 mmol) 3,5-Bisbenzyloxycarbonylamino-benzoesäure (Synthese gemäß nachfolgender Literaturstelle: Skulnick, Harvey I.; Johnson, Paul D.; Aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D.; et al.; J.Med.Chem.; 40; 7; 1997; 1149-1164) sowie 4,78 g (47,5 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -15°C tropft man unter Rühren eine Lösung von 6,56g (48 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Innentemperatur unterhalb von -10°C zu halten ist. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man eine Lösung von 58,6 g (47,5 mmol) 1-Amino-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-3-oxo-perfluor-tridecan und 4,78 g (47,5 mmol) Triethylamin in 100ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen.

und zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 36,2 g (82,5% d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl..

Elementaranalyse:

ber.: C 46,82    H 3,27    N 4,55    F 34,97

gef.: C 47,21    H 3,31    N 4,61    F 34,48

b) 3,5-Di-amino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)]-amid

In 300 ml Ethanol werden 30,0 g ( 32,4 mmol) des unter 32a) hergestellten Amids gelöst und mit 1,2 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm), bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 300 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses , gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 20,12 g (94,8 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.: C 36,66    H 2,77    N 6,41    F 49,28

gef.: C 36,07    H 2,87    N 6,23    F 49,43

c) 3-N-[-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-5-amino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid

10,95 g (18,30 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-

mannopyranosid [ Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 2,09 g (18,3 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 3,78 g (18,3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 3 h eine Lösung aus 24,0 g (36,6 mmol, 2 Molequivalente bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der unter Beispiel 32b) beschriebenen Diaminoverbindung, gelöst in 350 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Anschließend rührt man noch eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 13:1). Man erhält 16,8 g (74,3 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls. Durch Erhöhung der Polarität der Eluentzusammensetzung auf n-Hexan/Isopropanol 5:1 werden in den nachfolgenden Chromatographiefraktionen insgesamt 10,15 g an nicht umgesetzter Diaminoverbindung 32b) wiedergewonnen, welche erneut nach oben genannter Reaktionsvorschrift umgesetzt werden können.

Elementaranalyse:

ber.:	C 54,42	H 4,40	N 3,40	F 26,13
gef.:	C 54,32	H 4,49	N 3,48	F 25,94

d) 3-N-[-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-mannopyranose)]-5-amino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid

In analoger Weise wie für die Synthese der Titelverbindung aus Beispiel 32b) beschrieben, liefert die Hydrogenolyse von 12,0 g (9,70 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32c), unter Verwendung von 0,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) in einem Ethanol/Wasser (9:1) -Gemisch nach

Aufarbeitung 8,08 g (96,7 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines gelblich gefärbten und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 37,64	H 3,28	N 4,88	F 37,49
gef.: C 37,32	H 3,17	N 4,97	F 37,55

e) 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-mannopyranose)-5-N-{2-[4-(3-oxapropionyl)-phenyl]-2-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure}-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz

13,6 g (19,2 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 32d) ) des unter Beispiel 23Ae) beschriebenen Gd-Komplexes und 0,81 g wasserfreies Lithiumchlorid (19,2 mmol) werden bei 40 C° in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 2,2 g (19,2 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 7,5g (8,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32d), gelöst in 50 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,96 g ( 19,2 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 11,51 g (84,5 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat. H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,77 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,05	H 3,94	N 6,29	F 20,71	Gd 10,08	Na 1,47
gef.: C 39,98	H 4,00	N 6,3 1	F 20,73	Gd 10,11	Na 1,42

### Beispi I 33

a) 3,5-Bis-(benzyloxycarbonylamino)-1-{N-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]}-benzamid

In einem Lösungsmittelgemisch aus 60 ml trockenem Tetrahydrofuran und 70 ml trockenem Dioxan werden 10g (23,75 mmol) 3,5-Bis-benzyloxycarbonylamino-benzoesäure (Synthese gemäß nachfolgender Literaturstelle: Skulnick, Harvey I.; Johnson, Paul D.; Aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D.; et al.; J.Med.Chem.; 40; 7; 1997; 1149-1164 ) sowie 2,39 g (23,75 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -15°C tropft man unter Rühren eine Lösung von 3,28g (24 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Innentemperatur -10°C nicht überschreitet. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man eine Lösung von 23,0 g (23,75 mmol) Perfluorooctylsulfonylpiperazin und 2,39 g (23,75 mmol) Triethylamin in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 200 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (15:5:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 18,35 g (79,6 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl..

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,31	H 2,80	N 5,77	F 33,27	S 3,30
gef.:	C 43,21	H 2,75	N 5,61	F 33,38	S 3,22

b) 3,5-Di-amino-1-{N-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]}-benzamid

In 100 ml Ethanol werden 9,70 g (10,0 mmol) des unter 33a) hergestellten Amids gelöst und mit 0,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm), bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 150 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses, gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 6,9 g (98,2 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,49	H 2,15	N 7,98	F 45,98	S 4,56
gef.:	C 32,56	H 2,17	N 8,09	F 45,63	S 4,61

c) 5-Amino- 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-benzoesäure-N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid

5,48 g (9,15 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid [ Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 1,04 g (9,15 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,89 g (9,15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem erneuten Abkühlen auf 0°C tropft man innerhalb von 3 h eine Lösung aus 12,85 g (18,30 mmol, 2 Molquivalente bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der unter Beispiel 33b) beschriebenen Diaminoverbindung, gelöst in 250 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Anschließend rührt man noch eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 13:1). Man erhält 8,14 g (69,4 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Durch Erhöhung der Polarität der Eluentzusammensetzung während der Chromatographie auf 6:1 (n-Hexan/Isopropanol) werden in den nachfolgenden Chromatographiefractionen noch insgesamt 4,36 g an nicht umgesetzter Diaminoverbindung 33b) wiedergewonnen, welche erneut nach oben genannter Reaktionsvorschrift umgesetzt werden können.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,49	H 4,01	N 4,37	F 25,17	S 2,50
gef.:	C 51,60	H 4,19	N 4,28	F 25,14	S 2,44

d) 5-Amino- 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-mannopyranose)-benzoesäure-N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid

In analoger Weise wie für die Synthese der Titelverbindung aus Beispiel 33b) beschrieben, liefert die Hydrogenolyse von 6,4 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33c), unter Verwendung von 0,3 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) in einem Ethanol/Wasser (8:1) -Gemisch nach Aufarbeitung 4,43 g (96,2 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines gelblich gefärbten und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,15	H 2,95	N 6,07	F 35,01	S 3,48
gef.:	C 35,32	H 3,02	N 5,89	F 35,05	S 3,58

e) 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-Carbonylmethyl-mannopyranose)-5-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-benzoesäure-N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid, Gd-Komplex

5,54 g (8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 33d) ) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml



absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,7 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13Ad), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,36 g (87,4 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,77 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,01	H 3,61	N 8,22	F 21,05	Gd 10,25	S 2,09
gef.:	C 35,87	H 3,70	N 8,22	F 20,91	Gd 10,18	S 2,16

### **Beispiel 34**

a) 1,4,7-Triazaheptan-1,7-bis-(2-N-trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysine)-diamid

100 g (107,9 mmol) der unter Beispiel 21a) hergestellten Carbonsäure und 26,1 g (226,59 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 500 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 46,7 g (226,59 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt und es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,57 g (53,95 mmol) Diethylentriamin, gelöst in 60 ml Dimethylformamid tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel

anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 15:1; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Ethanolanteils).

Ausbeute: 26,0 g ( 58,8 % d.Th., bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente ) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 52,74      H 5,78    N 11,96    F 13,90

gef.: C 52,66      H 5,89    N 11,88    F 14,02

b) 1,4,7-Triazaheptan-1,7-Bis-(2-N-trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysine)-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl

In eine Lösung aus 20 g (24,4 mmol) des unter 34a) hergestellten Diamids, gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 16,18 g (27,0 mmol) 2-[N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)- aminoessigsäure (Darstellung gemäß: DE 196 03 033), gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 15:1). Man erhält 24,74 g (72,4 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 42,01      H 3,96      F 31,19      N 8,00      S 2,29

gef.: C 41,92      H 4,07      F 31,22      N 7,87      S 2,34

c) 1,7-Bis-(6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysine)-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan

In 100 ml Ethanol werden 22,0 g (15,7 mmol) der unter Beispiel 34b) hergestellten Titelverbindung gelöst und man leitet bei 0°C in diese Lösung für 40 Minuten Ammoniakgas ein. Anschließend wird weitere 4 Stunden bei 0°C gerührt sowie 3 Stunden bei Raumtemperatur und engt bei 40°C Badtemperatur im Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (20:10:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 12,92 g (98,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.: C 44,22    H 4,64    N 9,38    S 2,68    F 27,03

gef.: C 44,31    H 4,72    N 9,30    S 2,74    F 26,99

d) 1,7-Bis-[6-N-benzyloxycarbonyl-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-L-lysin]-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan

5,47 g (9,15 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 1,05 g (9,15 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,9 g (9,15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 3 h eine Lösung aus 7,65g (9,15 mmol) der unter Beispiel 34e) beschriebenen Aminoverbindung, gelöst in 50 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Anschließend rührt man noch eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 50 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 20:1). Man erhält 17,01 g (78,9 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

## Elementaranalyse:

ber.:	C 59,13	H 5,43	N 4,76	F 13,71	S 1,36
gef.:	C 59,22	H 5,39	N 4,85	F 13,70	S 1,40

e) 1,7-Bis-[2-N-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)-L-lysin]-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan

In 150 ml Ethanol werden 15,0 g (6,36 mmol) des unter 34d) hergestellten Amids gelöst und mit 0,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm), bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 100 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses, gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 8,54 g (97,2% d. Th.).

## Elementaranalyse:

ber.:	C 39,13	H 5,04	N 8,11	F 23,38	S 2,32
gef.:	C 39,07	H 4,98	N 8,18	F 23,40	S 2,30

f) 1,7-Bis-[2-N-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin]-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan, Digadolinium-Komplex

Eine gerührte Suspension von 5,7 g (9,06 mmol) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure in 75 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1

weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Reaktionslösung des N-Hydroxysuccinimidesters des Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 2,84 g (2,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 34e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in 500 ml Aceton eingetroppt, wobei die Titelverbindung als farbloser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON® : cut off : 3000 Da) zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,80g (89,6 % d. Th., bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) als farbloses Lyophilisat mit einem Wassergehalt von 8,98 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,28	H 4,84	N 9,68	F 12,40	S 1,23	Gd 12,07
gef.:	C 38,20	H 4,91	N 9,77	F 12,45	S 1,19	Gd 12,10

### Beispiel 35

a) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)- 4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung von 10,75 g (24,4 mmol) 1,7-Bis-[benzyloxycarbonyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 16,56 g (24,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35e), gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt

anschließend im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 12:1). Man erhält 17,22 g (64,3 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.-Amin) des Monoamids sowie 3,8 g (8,8 % d. Th.) des Diamids als Nebenprodukt. Die Titelverbindung wird in Form eines farblosen Öls isoliert.

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,41	H 3,92	F 29,18	N 7,59	S 2,60
gef.:	C 43,52	H 4,07	F 29,24	N 7,67	S 2,55

- b) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)- 4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10,0 g (13,4 mmol) der unter Beispiel 30c) hergestellten Carbonsäure und 3,24 g (28,1 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 5,8 g (28,1 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt und es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 14,83 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35a), gelöst in 100 ml Dimethylformamid tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Essigsäureethylester 20:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils).

Ausbeute: 18,3 g ( 78,2 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55,11	H 5,03	N 4,82	F 18,52	S 1,84
gef.:	C 54,87	H 4,85	N 4,92	F 18,55	S 1,86

- c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 150 ml Ethanol werden 17,0 g (9,75 mmol) der unter 34b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 75 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10,76 g (99,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,78	H 4,61	N 7,54	F 8,97	S 2,88
gef.:	C 38,86	H 4,65	N 7,41	F 29,02	S 2,92

- d) 1,7-Bis-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-2-oxa-acetyl]-10-[1-O- $\alpha$ -D-6-carboxylpentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

24,86 g (39,46 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente 35c) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (39,46 mmol) werden bei 40 C° in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 4,53g (39,46 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 10,0 g (8,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 34c), gelöst in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 8,14 g (39,46 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten

Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off :3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 16,37 g (79,3 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 7,65 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,01	H 4,61	N 9,58	F 13,81	S 1,37	Gd 13,45
gef.:	C 37,92	H 4,55	N 9,58	F 13,77	S 1,31	Gd 13,48

e) 3-Oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-mono-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

25 g (44,0 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit insgesamt 5,1 g (44,0 mmol) Diglycolsäureanhydrid versetzt und die so erhaltene Reaktionslösung für 12 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis zur Trockne eingeeengt und der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan /2-Propanol (16:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 27,94 g (92,8 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 58,52	H 4,27	N 1,98	S 2,26	F 22,80
gef.:	C 58,42	H 4,41	N 1,80	S 2,28	F 23,02

### Beispiel 36

a) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)- 4-{3-(oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[1-O-β-D-6-carboxypentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-glucopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan)



In 750 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 68,5 g (91,79 mmol) 1-Carboxymethoxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] gelöst und anschließend 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf  $-15^{\circ}\text{C}$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 12,64 g (92,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$  tropft man anschließend eine Lösung von 101,6 g (91,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35a) und 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin, als Lösung in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran bei  $-20^{\circ}\text{C}$  langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei  $-15^{\circ}\text{C}$  sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 450 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 400 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:20:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 130,6 g (81,6 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55,11	H 5,03	N 4,82	F 18,52	S 1,84
gef.:	C 55,20	H 5,09	N 4,91	F 18,48	S 1,80

b)1-{3-Oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 1000 ml Ethanol werden 110,0 g (63,08 mmol) der unter 36a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 5,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und

bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 92,61 g (99,5 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,10	H 5,12	N 5,70	F 21,89	S 2,17
gef.:	C 52,20	H 5,09	N 5,71	F 21,87	S 2,20

c) 1,7-Bis-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Digadolinium-Komplex

55,4 g [ 88,0 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente aus Beispiel 33d) ] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 3,7 g wasserfreies Lithiumchlorid (88,0 mmol) werden bei 40 C° in 500 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 10,1 g (88,0 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 29,5 g (20,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36b), gelöst in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 18,2 g ( 88,0 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 35,96 g (76,9 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,98 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,01	H 4,61	N 8,22	F 13,81	Gd 13,45	S 1,37
gef.:	C 37,87	H 4,70	N 8,22	F 13,90	Gd 13,48	S 1,36

### Beispiel 37

#### a) 5-(Ethoxycarbonyl)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid

Auf analoge Weise, wie in der Literatur für die Synthese von Arylglycopyranosiden beschrieben [J. Conchie und G.A. Levvy in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 90, pp. 345-347, (1963)] führt die Umsetzung von 156,2 g (400 mmol) D-Mannosepentaacetat als  $\alpha$ ,  $\beta$ -( $\alpha$ ,  $\beta$ -Verhältnis = 4:1)-Anomerengemisch [zur Synthese von 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- $\alpha$ , $\beta$ -D-mannopyranose vgl.: M.L. Wolfrom und A. Thompson in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 53, pp. 211-215, (1963)] mit 67 ml (400 mmol) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 60,8 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in insgesamt 600 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent: Hexan/ Essigsäureethylester 2:1) zur Bildung von 100,05 g (51 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Durch  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte gezeigt werden, daß es sich bei der oben genannten Titelverbindung ausschließlich um das reine  $\alpha$ -Anomere handelt.

#### Elementaranalyse:

ber.:	C 52,94	H 6,77
gef.:	C 52,80	H 6,78

#### b) 5-(Carboxy)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid

Eine gerührte Suspension von 141,0 g (289 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37a) in 200 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 238,5 g (4,26 mol

) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt. Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 200 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 372 ml ( 3,128 mol ) Benzylbromid, über einen Zeitraum von zwei Stunden, tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 110 °C gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der Aufarbeitung in insgesamt 2,5 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen der Etherphase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 °C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 172,2 g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 75,68      H 7,16

gef.: C 75,79      H 7,04

c) 5-[(Carboxy)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-]N-hydroxysuccinimidester

60,0 g (91,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37b) werden in 750 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 10,4 g (91,5 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 18,9 g (91,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt und auf 0°C abgekühlt. Es wird vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:20) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 61,23 g (89,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 70,29 H 6,57 N 1,86

gef.: C 70,39 H 5,64 N 1,91

d) 2,6-Bis-{ 6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-0-α-D-6-carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]-L-lysine}-methylester

In eine auf 0°C gekühlte Lösung aus 4,26 g (18,30 mmol; 0,5 Molequivalente bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) L-Lysinmethylester-dihydrochlorid (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem) und 4,05 g (40,26 mmol) Triethylamin in 100 ml Dimethylformamid tropft man eine Lösung von 27,51 g (36,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37c) in 150 ml Dimethylformamid hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 39,56 g (75,4 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 72,88 H 7,31 N 1,95

gef.: C 72,90 H 7,29 N 2,02

e) 2,6-Bis-[ 6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-0-α-D-6-carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]]-L-lysine

In 150 ml Ethanol werden 30,0 g (20,92 mmol) der unter Beispiel 37d) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ.

Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und man engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 13:1). Man erhält 25,56 g (88,5 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 72,88      H 7,31      N 1,95

gef.: C 72,78      H 7,33      N 1,96

f) 2,6-Bis-[6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-O-α-D-6-Carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]-L-lysin]-N-hydroxysuccinimidester

14,0 g (9,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37e) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 1,04 g (9,15 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,89 g (9,15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt und auf 0°C abgekühlt. Es wird vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1:20) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 12,94 g (92,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 71,40      H 7,05      N 2,74

gef.: C 71,39      H 7,14      N 2,81

g) 2,6-N,N'-Bis[1-O-α-D-(6-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-1,7-(1,4,7-triazaheptan)-diamid

In eine auf 0°C gekühlte Lösung von 0,47 g (4,57 mmol) Diethylentriamin in 25 ml Dimethylformamid tropft man eine Lösung aus 14,0 g (9,15 mmol; 2 Molequivalente bezogen auf das eingesetzte Amin) der Titelverbindung aus Beispiel 37f) in 100 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 200 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 50 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 9,53 g (71,4 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls. Elementaranalyse:

ber.: C 72,79 H 7,42 N 3,36  
gef.: C 72,90 H 7,39 N 3,32

h) 2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-6-N-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin-methylester

20,8 g (35,6 mmol) der 2-[N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl]-aminoessigsäure sowie 3,60 g (35,6 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und es werden 4,09 g (35,6 mol) N-Hydroxysuccinimid hinzugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 7,34 g (35,6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 11,77g (35,6 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin-methylesterhydrochlorid und 4,0 g (40,0 mmol) Triethylamin in 100 ml Dimethylformamid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5 %iger aqu. Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert

(Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 20:1). Man erhält 27,43 g (88,0 % d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,41	H 3,45	N 4,80	F 36,89	S 3,66
gef.:	C 38,45	H 3,38	N 4,88	F 37,02	S 3,71

i) 2-N $\alpha$ - {[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino-acetyl]-6-N $\epsilon$ -(benzyloxycarbonyl)-L-lysine}

In 150 ml Ethanol werden 25,0 g (28,55 mmol) der unter Beispiel 37h) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und man engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 10:1). Man erhält 22,73g (92,4 % d. Th.,) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,64	H 3,28	N 4,88	F 37,49	S 3,72
gef.:	C 37,65	H 3,38	N 4,88	F 37,52	S 3,73

j) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-6-N-benzyloxycarbonyl]-L-lysine-amid-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzylmannopyranose]-L-lysine-diamid}}

In 250 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 15,33 g (17,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37i) sowie 1,80 g (17,8 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92 g (35,6 mmol) Chlorameisensäureisobutylester, gelöst in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran,



langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$  tropft man anschließend eine Lösung von 52,0 g (17,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37g) und 1,80g (17,8 mmol) Triethylamin, in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran bei  $-20^{\circ}\text{C}$  langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei  $-15^{\circ}\text{C}$  sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 500 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/ n-Hexan (1:20) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 54,6 g ( 81,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl .

Elementaranalyse:

ber.:	C 65,09	H 6,45	N 3,72	F 8,58	S 0,85
gef.:	C 65,13	H 4,41	N 3,69	F 8,52	S 0,90

k) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl}-L-lysin-amid-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-L-lysin-diamid}

In 500 ml Ethanol werden 50,0 g (13,28 mmol) der unter 37j) hergestellten Verbindung gelöst, mit 4,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 400 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 26,85 g (93,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 45,85	H 6,35	N 6,44	F 14,86	S 1,47
gef.:	C 45,76	H 6,35	N 6,41	F 14,92	S 1,39

l) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysine-amid-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-L-lysine-diamid}, Gadolinium-Komplex

5,54 g (8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 37k) ) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 1,84 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37k), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g ( 8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 8,77g (78,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,43 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 43,98	H 5,97	N 7,54	F 11,59	Gd 5,64	S 1,15
gef.:	C 43,97	H 6,02	N 7,62	F 11,61	Gd 10,18	S 1,15

**Beispi I 38**

- a) 2-N $\alpha$ -6-N $\epsilon$ -Bis-[1-O- $\alpha$ -D – Carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose] -L-lysin]-methylester

10,95 g (18,30 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid [ Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 2,09 g (18,3 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 3,78 g (18,3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von einer Stunde eine Lösung aus 2,13 g (9,15 mmol; 0,5 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Carbonsäure) L-Lysinmethylester-dihydrochlorid (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem) und 2,02 g (20,13 mmol) Triethylamin in 70 ml Dimethylformamid hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 10,05 g (82,3 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls. Elementaranalyse:

ber.: C 71,94 H 6,79 N 2,10

gef.: C 71,90 H 6,79 N 2,09

- b) 2-N $\alpha$ -6-N $\epsilon$ -Bis-[1-O- $\alpha$ -D – Carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose]-L-lysin

Auf analogem Wege, wie im Beispiel 37e) für die Synthese der dort relevanten Titelverbindung beschrieben, führt die Methylesterverseifung von 15 g (11,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38a) zur Bildung von 13,89 g (93,6 % d. Th.) an oben genannter Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

gef.: C 71,84 H 6,69 N 2,15

gef.: C 70,31      H 6,44      N 3,01

19,0 g (13,4 mmol) des unter Beispiel 38c) hergestellten Carbonsäure-N-Hydroxysuccinimidesters werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 11,13 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c)) , gelöst in 50,0 ml Dimethylformamid , tropfenweise versetzt . Man rührt die resultierende Reaktionslösung noch 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man

vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne im Vakuum ab. Der so erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 28:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgt hier unter Verwendung eines Solvensgradienten mit einem im Chromatographieverlauf kontinuierlich zunehmenden, Anteil an der eingesetzten polaren Eluentkomponente (hier: Ethanol) ].

Ausbeute: 25,28 g ( 88,4 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 59,10	H 5,34	N 3,94	F 15,13	S 1,50
gef.:	C 59,18	H 5,35	N 4,02	F 15,15	S 1,56

e) 2-N-[[2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl-L-lysine-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 200 ml Ethanol werden 20,0 g (9,37 mmol) der unter 38d) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit je ca. 100 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 11,62 g (97,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,50	H 4,65	N 6,57	F 25,25	S 2,51
gef.:	C 38,46	H 4,65	N 6,51	F 25,23	S 2,52

f) 6-N-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-2-N -[[2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl]-L-lysine-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

9,98 g (15,84 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 38e) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (15,84 mmol) werden bei 40 C° in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 9,19 g (7,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38e), gelöst in 50 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und dabei gleichzeitig von möglichen, noch vorhandenen niedermolekularen Bestandteilen, gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 11,85 g (87,2 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,54 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,12	H 4,64	N 8,15	F 20,38	S 1,70	Gd 8,32
gef.:	C 38,16	H 4,59	N 8,18	F 20,37	S 1,68	Gd 8,28

### Beispiel 39

a) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung von 10,75 g (24,4 mmol) 1,7-Bis-[benzyloxycarbonyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran

und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 12,74 g (24,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 39g), gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 16:1). Man erhält 15,89 g (69,0 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.-Amin) des Monoamids sowie 3,8 g (8,8 % d. Th.) des Diamids als Nebenprodukt. Die Titelverbindung wird in Form eines farblosen Öls isoliert.

Elementaranalyse:

ber.:	C 45,77	H 3,95	F 34,19	N 5,93
gef.:	C 45,72	H 4,01	F 34,22	N 5,88

b) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-10-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

7,09 g (13,4 mmol) vom 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-propionsäure-N-hydroxysuccinimidester (Darstellung gemäß: J. Haensler et al., Bioconjugate Chem. 4, 85, (1993); Chipowsky, S., and Lee, Y.C (1973), Synthesis of 1-thio-aldosides; Carbohydrate Research 31, 339-346) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit einer auf 0°C vorgekühlten Lösung von 12,65 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 39a), gelöst in 100 ml Dimethylformamid, tropfenweise versetzt. Man rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung zieht man das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne ab und chromatographiert den so erhaltenen Rückstand anschließend an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Essigsäureethylester 20:1; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils).

Ausbeute: 16,23 g ( 88,9 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 46,70	H 4,36	N 4,11	F 23,69	S 2,35
gef.:	C 46,66	H 4,35	N 4,12	F 23,65	S 2,30

c) 1-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-7-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 150 ml Ethanol werden 15,0 g (11,0 mmol) der unter 39b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 75 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 11,56 g (96,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,59	H 4,33	N 5,12	F 29,50	S 2,93
gef.:	C 40,63	H 4,35	N 5,11	F 29,52	S 2,92

d) 1-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-7-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10,0 g (9,13 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 39c) werden 100 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform / Methanol 4:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und das so erhaltene methanolische Filtrat im



Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / n-Hexan/Essigsäureethylester 15:20:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils) gereinigt. Nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 0,9 \text{ Hz}$  eindeutig auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Konfiguration am anomeren Zentrum der D-Mannopyranose geschlossen werden. Die vorliegende  $\alpha$ -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem und  $\beta$ -konfiguriertem Anomeren der Titelverbindung liegt somit unterhalb der  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen  $\alpha$ -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 8,28 g ( 98,0 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse :

ber.:	C 37,59	H 4,24	N 6,05	F 34,85	S 3,46
gef.:	C 37,57	H 4,28	N 6,02	F 34,85	S 3,44

- e) 1-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-7-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Digadolinium-Komplex

Amid-Konjugat des 1,4,7,10-tetraazacyclododecans mit [1,7-Bis-[Gadoliniumkomplex von 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] ; 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-propionsäure

2,48 g [(3,94 mmol); 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente 39d)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-

oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 167 mg wasserfreies Lithiumchlorid (3,94 mmol) werden bei 40 C° in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 453 mg (3,94 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 980 mg (0,895 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19Ad), gelöst in 10 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 814 mg (3,946 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,32 g (69,1 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 7,65 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,43	H 4,45	N 9,12	F 15,02	S 1,49	Gd 14,63
gef.:	C 37,42	H 4,50	N 9,18	F 15,07	S 1,51	Gd 14,58

#### f) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-t-butylester

25,0 g (53,8 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluoro-1-decanol [kommerziell erhältlich bei der Firma Lancaster] werden in 250 ml absolutem Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit einer katalytischen Menge (ca. 0,75 g) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat versetzt. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 7,55 g (134,6 mmol; 2,5 equ. Bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente) fein gepulvertes Kaliumhydroxidpulver hinzu, gefolgt von 15,73 g (80,7 mmol; 1,5 equ. Bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente) Bromessigsäuretert.-butylester und lässt noch 2 Stunden bei 0°C nachrühren. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und zum Zwecke der Aufarbeitung wird mit insgesamt 500 ml Essigsäureethylester und 250 ml

Wasser versetzt. Die org. Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 26,3 g ( 84,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,23	H 2,61	F 55,85
gef.:	C 33,29	H 2,61	F 55,90

g) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecancarbonsäure

20,0 g (34,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 39f) werden in 200 ml eines Gemisches, bestehend aus Methanol und 0,5 molarer Natronlauge im Verhältnis von 2:1 unter Rühren bei Raumtemperatur suspendiert und anschließend auf 60 °C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei 60 °C wird das nun klare Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolisch-wässrige Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene amorph-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 16,0 g ( 88,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.:	C 27,60	H 1,35	F 61,85
gef.:	C 27,58	H 1,36	F 61,90

**Beispiel 40**

a) 6-Benzoyloxycarbonyl-2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysine-methylester

Zu 8,0 g (24,4 mmol)  $\epsilon$ -Carboxyloxybenzyl-L-lysinmethylester Hydrochlorid (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem), gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran, 15 ml Chloroform und 2,62 g (26,0 mmol) Triethylamin, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 16,18 g (27,0 mmol) 2-[N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl]-aminoessigsäure (Darstellung gemäß: DE 196 03 033), gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, tropfenweise hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt anschließend im Vakuum ein und chromatographiert das verbleibende Öl an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Isopropanol 15:1). Man erhält 17,0 g (79,6 % d. Th., bezogen auf eingesetztes prim.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,41	H 3,45	F 36,89	N 4,80	S 3,66
gef.:	C 38,42	H 3,47	F 36,92	N 4,87	S 3,64

b) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-methylester

In 200 ml Ethanol werden 15,0 g (20,23 mmol) der unter Beispiel 40a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 800 mg Pearlman-Katalysator (Pd 20 % auf Aktivkohle) versetzt und bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 14,68 g (97,9 % d.Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,40	H 3,26	F 43,56	N 5,67	S 4,32
gef.:	C 32,42	H 3,27	F 43,60	N 5,67	S 4,34

c) 6-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-methylester

In 500 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 21,31 g (35,6 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid [ Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] sowie 3,60 g (35,6 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf  $-15^{\circ}\text{C}$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92 g (35,6 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, äss eine Innentemperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$  tropft man anschließend eine Lösung von 26,39 g (35,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 40b) und 3,60g (35,6 mmol) Triethylamin, in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei  $-20^{\circ}\text{C}$  langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei  $-15^{\circ}\text{C}$  sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1:10) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 38,12 g ( 81,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,92	H 3,92	N 2,53	F 29,18	S 2,90
gef.:	C 49,99	H 4,11	N 2,69	F 29,22	S 3,01

d) 6-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin

In 250 ml Methanol werden 27,65 g (20,92 mmol) der unter Beispiel 40c) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4,0 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei  $50^{\circ}\text{C}$ . Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels

Dünnschichtchromatographie ist die Methylesterverseifung bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Chloroform/Isopropanol 15:10:1). Man erhält 24,31g (88,9 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,46	H 4,70	N 3,21	F 24,71	S 2,45
gef.:	C 51,49	H 4,71	N 3,19	F 24,72	S 2,41

e) 6-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin

20,0 g (15,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 40d) werden in einer Mischung ,bestehend aus 250 ml 2-Propanol und 25 ml Wasser, gelöst und mit 1,0 g Palladiumkatalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt. Man hydriert für 12 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von einer Atmosphäre. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol gelöst und das Reaktionsprodukt durch Versetzen mit insgesamt 800 ml Diethylether zur Fällung gebracht. Nach dem Absaugen des so erhaltenen Feststoffs wird dieser im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 14,32 g (99,0 % d. Th.) eines amorphen Feststoffes.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,56	H 3,84	N 4,44	S 3,39	F 34,15
gef.:	C 35,58	H 3,81	N 4,45	S 3,40	F 34,17

f) 6-(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-N-{2-hydroxy-prop-3-yl-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]}-amid, Gd-Komplex

7,48 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 40e) werden bei 40 °C in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und es wird 1,00 g (8,70 mmol) N-Hydroxysuccinimid hinzugegeben. Man kühlt auf 20°C ab und gibt 1,795 g (8,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Es wird eine Stunde bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend tropft man bei dieser Temperatur innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 4,53 g (7,91 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanin [ zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051] in 20 ml Dimethylsulfoxid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 40°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Die so erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 9,71 g (81,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,97 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,16	H 4,16	N 7,45	F 21,48	Gd 10,46	S 2,13
gef.:	C 35,17	H 4,20	N 7,42	F 21,49	Gd 10,48	S 2,09

#### **Beispiel 41**

a) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carboxyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-2N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-methylester

5,23 g (8,0 mmol) des in Beispiel 30c) beschriebenen 5-(Carboxy)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosids, 1,3 g (8,0 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 2,6 g (8,0 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborat (TBTU; Peboc Limited, UK) werden in 75 ml DMF gelöst und 15 Minuten gerührt. Diese Lösung wird anschließend mit 5,16 ml (30 mmol)

N-Ethyl-diisopropylamin und mit 5,93 g (8,0 mmol) des unter Beispiel 40b) beschriebenen Amins versetzt und 1,5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung zieht man das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne ab und chromatographiert den so erhaltenen Rückstand anschließend an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Essigsäureethylester 30:1; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils). Ausbeute: 9,70 g (88,0 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,29	H 4,97	N 3,05	F 23,43	S 2,33
gef.:	C 52,33	H 4,95	N 3,12	F 23,50	S 2,30

b) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-2N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin

In 150 ml Methanol werden 9,0 g (12,40 mmol) der unter Beispiel 41a) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 2,48 g (62,0 mmol) Natriumhydroxid in 15 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie ist die Methylesterverseifung nach oben genannter Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Chloroform/Isopropanol 25:10:1). Man erhält 15,88 g (93,9 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,95	H 4,88	N 3,08	F 23,67	S 2,35
gef.:	C 51,99	H 4,91	N 3,09	F 23,70	S 2,33



- c) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]- 2N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysine

13,0 g (9,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 41b) werden in einer Mischung bestehend aus 150 ml 2-Propanol und 25 ml Wasser gelöst und es werden 1,0 g des Palladiumkatalysators (10 % Pd auf Aktivkohle) hinzugegeben. Man hydriert für 12 Stunden bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck und Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan / Chloroform / Isopropanol 15:10:1). Man erhält 9,09 g (95,1 % d. Th.,) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,10	H 4,22	N 4,19	F 32,18	S 3,10
gef.:	C 37,09	H 4,21	N 4,19	F 32,20	S 3,13

- d) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]- 2N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysine-N-{2-hydroxy-prop-3-yl-[1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]}-amid, Gd-Komplex

7,93 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 41c) werden bei 40 °C in 75 ml Dimethylsulfoxid gelöst und es wird mit 1,00 g (8,70 mol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und gibt insgesamt 1,795 g (8,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Es wird eine Stunde bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Zu dieser Lösung des Aktivesters der Titelverbindung aus Beispiel 41c) tropft man anschließend bei 40°C innerhalb von 10 Minuten eine Lösung, bestehend aus 4,53 g (7,91 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanin [ zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051], in 20 ml Dimethylsulfoxid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 40°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Die so erhaltene Suspension wird anschließend mit der ausreichenden Menge eines

Gemisches aus Aceton / 2-Propanol ( 2:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäureethylester nachgewaschen, getrocknet, in Wasser aufgenommen, vom unlöslichem Dicyclohexylhamstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,71 g (78,8 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,65 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,97	H 4,52	N 7,19	F 20,71	Gd 10,08	S 2,06
gef.:	C 37,02	H 4,50	N 7,22	F 20,69	Gd 10,08	S 2,09

#### **Beispiel 42**

a) 6-N-{4-[2,3-Bis-(N,N-bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-2-N-(1- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose) L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

5,25 g (7,72 mmol) des Tetra-t.bu-esters der "Tyr-EDTA-Carbonsäure" und 781 mg (7,72 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Bei -15°C tropft man eine Lösung aus 1,16 g (8,5 mmol)

Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Methylenchlorid innerhalb 5 Minuten hinzu und rührt noch weitere 20 Minuten bei -15°C. Anschließend kühlt man die Lösung auf -25°C ab und tropft eine Lösung, bestehend aus 7,07 g (7,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30e) und 2,12 g (21,0 mmol)

Triethylamin, in 70 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Minuten hinzu und rührt im Anschluß noch 30 Minuten bei -15° C und anschließend noch über Nacht bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende ölige Rückstand in 250 ml Chloroform aufgenommen. Man extrahiert die Chloroformphase zweimal mit je 100 ml einer 10 %igen wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die

organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol= 20:1).

Ausbeute: 9,60 g (79,0 % d. Th.) eines farblosen und sehr zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 46,39    H 5,55    N 5,32    F 20,45    S 2,03

gef.: C 46,42    H 5,51    N 5,29    F 20,49    S 2,09

b) 6-N-{4-[2,3-Bis-(N,N-bis(carboxymethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxopropionyl-2-N-(1- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose) L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 150 ml Methanol werden 9,0 g (5,70 mmol) der unter Beispiel 42a) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4,0 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 25 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 6 Stunden bei 60°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie ist die Verseifung des tetra-t.-butylesters nach oben genannter Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 50 ml Dimethylsulfoxid in der Wärme auf und anschließend wird mit der ausreichenden Menge eines Gemisches aus Aceton / Essigsäureethylester (1:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der so erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäureethylester gut nachgewaschen, getrocknet, in Wasser aufgenommen, der pH-Wert der Produktlösung mittels 1 molarer Salzsäure auf 3,5 eingestellt, von möglicherweise vorliegenden unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off: 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,76 g (87,6 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,30 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,89    H 4,09    N 6,20    F 23,84    S 2,37

gef.: C 39,92 H 4,15 N 6,22 F 23,92 S 2,29

- c) 6-N-{4-[2,3-Bis-(N,N-bis(carboxylatomethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-2-N-(1- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose) L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Mn-Komplex, Dinatriumsalz

3,0 g (2,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 42b) werden in 150 ml eines Wasser/Ethanol (3:1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionweise mit 0,25 g (2,22 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand in einem Gemisch aus 200 ml destilliertem Wasser /n-Butanol (1:1) gelöst. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem vollständigen Abziehen des n-Butanols im Vakuum wird die verbleibende wässrige Phase über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 3,19 g (99,0 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat. H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,08 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,23 H 3,54 F 22,25 Mn 3,78 N 5,79 Na 3,17 S 2,21

gef.: C 37,30 H 3,49 F 22,29 Mn 3,81 N 5,76 Na 3,19 S 2,18

### **Beispiel 43**

- a) 3-Benzoyloxycarbonylamino-glutarsäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

Eine gerührte Lösung von 25,0 g (.94,96 mmol) 3-N-(Benzoyloxycarbonyl)-glutarsäure-anhydrid [ Synthese gemäß : Hatanaka, Minoru; Yamamoto, Yu-ichi; Nitta, Hajime; Ishimaru, Toshiyasu; TELEAY; Tetrahedron Lett.; EN; 22;

39; 1981; 3883-3886;] in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit einer Lösung von 53,97 g (95,0 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin in 150 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und die so erhaltene Reaktionslösung für 12 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis zur Trockne eingeeengt und der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan /2-Propanol (20:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 75,80 g (96,0% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,11	H 2,67	N 5,05	S 3,86	F 38,84
gef.:	C 36,12	H 2,61	N 5,08	S 3,88	F 38,82

b) 3-Amino-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

In 300 ml Ethanol werden 31,50 g (37,88 mmol) der unter 43b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 2,5g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme von Wasserstoff bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als weißlich-gelbes, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 25,22 g (95,5 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 29,28	H 2,31	N 6,03	S 4,06	F 46,31
gef.:	C 29,32	H 2,29	N 6,08	S 4,08	F 46,28

c) 3-N-(1- $\alpha$ -D-carboxymethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

21,52 g (18,96 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden bei Raumtemperatur in 100 ml absolutem

Dimethylformamid gelöst und bei 0 °C mit 2,56 g (22,2 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gefolgt von 4,55 g (22,2 mmol) Dicyclohexylcarbodimid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 60 Minuten bei 0 °C und 3 Stunden bei 22 °C filtriert man vom unlöslichen Dicyclohexylharnstoff ab und tropft die so erhaltene klare Aktivesterlösung der oben genannten Titelverbindung bei 0 °C langsam zu einer gerührten Lösung von 13,22 g (18,96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43b), gelöst in 100 ml Dimethylformamid. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen, es wird vom Harnstoff abfiltriert und das organische Filtrat zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 100 ml 10%iger wässriger Citronensäurelösung und einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / n-Hexan (1:15) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 21,39 g ( 88,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.: C 49,81      H 4,10      N 3,29    F 25,27    S 2,51

gef.: C 49,89      H 4,11      N 3,32    F 25,22    S 2,51

d) 3-N-(1- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

19,55 g (15,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 43c) werden in einer Mischung, bestehend aus 250 ml 2-Propanol und 25 ml Wasser, gelöst und mit 1,5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt. Man hydriert für 12 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von einer Atmosphäre. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol gelöst und das Reaktionsprodukt durch Versetzen mit insgesamt 800 ml Diethylether zur

Fällung gebracht. Nach dem Absaugen des so erhaltenen Feststoffs wird dieser im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 17,49 g (97,5 % d. Th.) eines amorphen Feststoffes.

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,73	H 3,08	N 4,58	S 3,49	F 35,20
gef.:	C 32,68	H 3,15	N 4,55	S 3,50	F 35,17

e) 3-N-(1- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)-glutarsäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid-5-N-{2-hydroxy-prop-3-yl-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]}-amid, Gd-Komplex

14,43 g (15,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 43d) und 0,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (15,84 mmol) werden bei 40 °C in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und einer Lösung von 9,08 g (15,84 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanin [ zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051], in 50 ml Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g ( 15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und dabei gleichzeitig von möglichen , noch vorhandenen niedermolekularen Bestandteilen , gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 18,71g (80,2 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,87 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,24	H 3,83	N 7,61	F 21,92	S 2,18	Gd 10,67
-------	---------	--------	--------	---------	--------	----------

gef.: C 34,26 H 3,79 N 7,58 F 21,87 S 2,18 Gd 10,68

#### **Beispiel 44**

a) 1,7,-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)]-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 35a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 33,04g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18c), gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt anschließend im Vakuum zur Trockne ein und das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 45,87 g (78,0 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 59,30 H 5,39 F 13,40 N 4,65 S 1,33

gef.: C 59,32 H 5,37 F 13,37 N 4,70 S 1,34

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 250 ml Ethanol werden 24,1 g (10,0 mmol) der unter Beispiel 44a) hergestellten Titelverbindung gelöst und mit 1,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt im



Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird als gelblich gefärbtes und äusserst viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 12,80 g (90,1 % d. Th.) .

Elementaranalyse:

ber.:	C 39,72	H 4,89	F 22,73	N 7,88	S 2,26
gef.:	C 39,72	H 4,87	F 22,77	N 7,90	S 2,24

c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Digadolinium-Komplex

5,54 g [8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 44b) ] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und wasserfreies Lithiumchlorid ( 0,37 g , 8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 5,68 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 44b), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g ( 8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 8,52g (80,6 % d. Th.; bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 6.09 % .

171

174

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,61	H 4,76	N 9,53	F 12,21	Gd 11,89	S 1,12
gef.:	C 38,57	H 4,82	N 9,52	F 12,21	Gd 11,93	S 1,15

#### Beispiel 45

a) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-{2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose))-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 35a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 35,80 g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37e), gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt anschließend im Vakuum zur Trockne ein und das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 20:1). Man erhält 49,48 g (80,4 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.-Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 60,47	H 5,79	F 12,80	N 4,44	S 1,27
gef.:	C 60,52	H 5,77	F 12,77	N 4,50	S 1,30

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose))-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 250ml Ethanol werden 25,2 g (10,0 mmol) der unter Beispiel 45a) hergestellten Titelverbindung gelöst und mit 1,8 g Pearlman-Katalysator (Pd 20

%, C) versetzt. Man hydriert bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird als gelblich gefärbtes und äusserst viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 14,11 g (92,5 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 49,60      H 7,20      F 21,17      N 7,34      S 2,10

gef.: C 49,62      H 7,17      F 21,20      N 7,30      S 2,14

c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O- $\alpha$ -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose)]-L-lysyl-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Digadolinium-Komplex

5,54 g [8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 45b) ] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und wasserfreies Lithiumchlorid ( 0,37 g , 8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 6,10 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 45b), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g ( 8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,26 g (84,0 % d. Th.; bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,89 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,52	H 5,16	N 9,15	F 11,72	Gd 11,41	S 1,16
gef.:	C 40,57	H 5,20	N 9,12	F 11,69	Gd 11,43	S 1,18

#### **Beispiel 46**

a) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-2-N-benzyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

19,02 g (50,0 mmol)  $\alpha$ -N-(Benzyloxycarbonyl)- $\epsilon$ -N'-(tert.butyloxycarbonyl)-L-lysin (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem) werden in 150ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man gibt 8,31 g (50,0 mmol) Carbonyldiimidazol und 5,03g (50,0 mmol) Triethylamin, gelöst in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran, bei 0°C tropfenweise hinzu und lässt 10 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend tropft man eine Lösung von 48,42 g (50,0 mmol) Perfluoroctylsulfonylpiperazin und 5,03 g (50,0 mmol) Triethylamin in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C hinzu. Nach Rühren über Nacht zieht man das Tetrahydrofuran im Vakuum ab und das verbleibenden Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan / Isopropanol 15:1). Man erhält 49,48 g (80,4 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,01	H 3,79	N 6,02	F 34,70	S 3,45
gef.:	C 40,07	H 3,82	N 6,02	F 34,67	S 3,48

b) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

30,0g (32,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 46a) werden in 300ml Isopropanol gelöst und mit 1,5 g Pearlman-Katalysator (20% Palladiumhydroxid auf Kohle) versetzt. Man hydriert für 10 Stunden bei Raumtemperatur, wobei nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie die Hydrogenolytische Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe nach der

oben genannten Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt ist. Man filtriert vom Katalysator ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der verbliebene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert.

(Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 25,13g (98,0% d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,68	H 3,67	F 40,55	N 7,03	S 4,03
gef.:	C 34,72	H 3,70	F 40,60	N 7,01	S 3,98

c) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 300ml trockenem Tetrahydrofuran werden 15,53 g (35,60 mmol) der 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-propionsäure (Darstellung gemäß: J. Haensler et al., Bioconjugate Chem. 4,85, (1993); Chipowsky, S., and Lee, Y.C (1973), Synthesis of 1-thio-aldosides; Carbohydrate Research 31,339-346, sowie 3,60 g (35,60 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92g (35,60 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 28,35 g (35,60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 42b) und 3,60 g (35,60 mmol) Triethylamin, in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der

verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / n-Hexan (1:25) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 34,21 g (79,1% d.Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39,54	H 4,23	N 4,61	F 26,58	S 5,28
gef.:	C 39,49	H 4,21	N 4,59	F 26,52	S 5,31

d) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-L-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

29,93 g (24,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 46c) werden in 400 ml absolutem

Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge

Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei

Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/ Methanol = 9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative

Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare

Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite® IR 120 (H<sup>+</sup>-Form)-

Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so

erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der

erhaltene amorphe Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel unter

Verwendung von 2-Propanol/Essigsäureethylester / n-Hexan (1:1:15) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 23,42 g (90,8 % d.Th.) eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse :

ber.:	C 36,72	H 4,14	N 5,35	F 30,85	S 6,13
gef.:	C 36,69	H 4,11	N 5,35	F 30,82	S 6,11

e) 2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-L-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20,93 g (20,0 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 46d) werden in einem Gemisch aus 50 ml Trifluoressigsäure und 100 ml Dichlormethan bei 0°C unter kräftigem Rühren gelöst und für 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend dampft man im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 150 ml Wasser auf. Der pH-Wert dieser wässrigen Produktlösung wird durch die tropfenweise Zugabe von 2 molarer wässriger Natronlauge auf 9,5 eingestellt. Die wässrige Produktlösung wird über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000 Da) entsalzt und dabei gleichzeitig von möglichen, noch vorhandenen, niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 17,79 g (94,2 % d.Th.) des freien Amins als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,09 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,26      H 3,73      N 5,92      F 34,12      S 6,77

gef.: C 34,26      H 3,79      N 5,88      F 34,07      S 6,80

f) 2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysine-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gadolinium-Komplex

5,54 g [(8,8 mmol, 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 46e)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40°C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,78 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 46e), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten

Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,17 g (83,0 % d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,43 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 35,45    H 4,07    N 8,09    F 20,72    Gd 10,09    S 4,11

gef.: C 35,50    H 4,01    N 8,12    F 20,6    Gd 10,13    S 4,14

#### **Beispiel 47**

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-(1-O-β-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzylglucopyranose)- L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

8,02 g (13,4 mmol) der in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 46a) beschriebenen Titelverbindung [1-Carboxymethoxy-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosid] und 3,24 g (28,14 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 5,80 g (28,14 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt. Es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu der so hergestellten Aktivesterlösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 11,13 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c), gelöst in 50 ml Dimethylformamid, tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol, 20:1; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Ethanolgehalts).



Ausbeute: 12,67 g (67,0 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

**Elementaranalyse:**

ber.:C 52,77    H 4,50    N 3,97    F 22,89    S 2,27

gef..C 52,75    H 4,61    N 3,98    F 22,94    S 2,26

b) 2-N-(1-O-β-D-carbonylmethyl-glucopyranose)- L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 100 ml Ethanol werden 11,52 g (8,17 mmol) der unter 47a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 0,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20% , C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (dreimal mit jeweils ca. 40ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute: 7,36 g (98,4 % d.Th.) .**

**Elementaranalyse:**

ber.:C 34,07 H 3,63 N 6,11 F 35,24 S 3,50

gef.: C 34,11    H 3,59    N 6,08    F 35,23    S 3,52

c) 2-N-(1-O-β-D-carbonylmethyl-glucopyranose)-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]- L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

9,98 g [(15,84 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 47b)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,67 g (15,84 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40°C in 80 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 7,25 g (7,19 mmol)

der Titelverbindung aus Beispiel 47b), gelöst in 30 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off :3000Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,11 g (83,0 %d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (nach Karl-Fischer): 4,02 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber. C 35,37	H 4,02	N 8,25	F 21,13	S 2,10	Gd 10,29
gef.: C 35,42	H 4,07	N 8,18	F 21,09	S 2,06	Gd 10,34

#### Beispiel 48

##### a) 2-N-Trifluoracetyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 100 ml Ethanol werden 10,0 g (11,46 mmol) der unter 21b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,0 g Pearlman- Katalysator (Pd 20% / C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes und farbloses Öl erhalten. Ausbeute: 8,85 g (97,5 %d.Th.).

Elementaranalyse:

ber.: C 30,31	H 2,54	N 7,07	F 47,95	S 4,05
gef.: C 30,36	H 2,50	N 7,11	F 47,99	S 4,00

##### b) 2-N-Trifluoracetyl-6-N-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In eine auf 0°C gekühlte Lösung aus 29,0 g (36,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 48a) und 4,05 g (40,26 mmol) Triethylamin in 100 ml Dimethylformamid tropft man eine Lösung von 27,51 g (36,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37c) in 150 ml Dimethylformamid hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert von unlöslichen Bestandteilen ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5%iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/ Isopropanol 25:1). Man erhält 42,05 g (80,4 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 50,42	H 4,51	N 7,96	F 26,59	S 2,24
gef.:	C 50,38	H 4,50	N 7,91	F 26,62	S 2,20

c) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-Carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysine-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 150 ml Ethanol werden 20,0 g (14,0 mmol) der unter Beispiel 48b) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 2,8 g (70,0 mmol) Natriumhydroxid in 25 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 0,5 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Schutzgruppenabspaltung zu diesem Zeitpunkt bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockene ein und entfernt Spuren von Wasser durch mehrmaliges Kodestillieren mit Ethanol. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/ Isopropanol 20:1). Man erhält 16,66 g (89,3% d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,25	H 4,91	N 4,20	F 24,22	S 2,41
gef.:	C 52,30	H 4,90	N 4,18	F 24,22	S 2,38

d) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-Carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 150 ml eines 10:1 Gemisches aus Ethanol und Wasser werden 15,0 g (11,25 mmol) der unter 48c) hergestellten Verbindung gelöst und mit 1,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20% / C) versetzt. Anschließend wird bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff bei Raumtemperatur und unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol/Wasser (10:1) nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10,77 g (98,4 %d.Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,04	H 4,25	N 5,76	F 33,20	S 3,30
gef.:	C 37,06	H 4,20	N 5,81	F 33,19	S 3,30

e) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-Carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 48d)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40° C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,89 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 48d), gelöst in 60ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000Da) entsalzt

und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,81 g (75,9 %d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 8,98 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,15	H 4,39	N 7,96	F 20,38	Gd 9,92	S 2,02
gef.:	C 37,27	H 4,40	N 8,02	F 20,31	Gd 10,00	S 1,98

### Beispiel 49

a) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(1-O- $\beta$ -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-galactopyranose)-10-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 35a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 35,80 g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37e), gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt anschließend im Vakuum zur Trockene ein und das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 20:1). Man erhält 32,11 g (78,0 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.-Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 54,09	H 4,72	F 19,14	N 4,98	S 1,90
gef.:	C 54,12	H 4,77	F 19,17	N 5,03	S 1,90

b) 1-(1-O- $\beta$ -D-carbonylmethyl-galactopyranose)-7-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 250 ml Ethanol werden 30,0 g (17,77 mmol) der unter Beispiel 49a) hergestellten Titelverbindung gelöst und mit 3,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, / C) versetzt. Man hydriert bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt im Vakuum zur Trockene ein. Das Produkt wird als gelblich gefärbtes und äusserst viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 17,89 g (95,1 % d. Th.) .

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,30	H 4,09	F 30,50	N 7,94	S 3,03
gef.:	C 36,26	H 4,12	F 30,46	N 7,90	S 3,04

c) 1-(1-O- $\beta$ -D-carbonylmethyl-galactopyranose)-7-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, di-Gadolinium-Komplex

5,54 g [8,8 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 49b) ] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g ( 8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 2,11 g (2,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 49b), gelöst in 25 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g ( 8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen , von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,99 %

**Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):**

ber.:	C 36,84	H 4,37	N 9,82	F 14,15	Gd 19,63	S 1,40
gef.:	C 36,87	H 4,40	N 9,82	F 14,09	Gd 19,59	S 1,38

### Beispiel 50

a) 3-(1-O- $\alpha$ -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-benzyloxycarbonyl-L-serin-methylester

In 500 ml trockenem Acetonitril werden 21,42 g (39,61 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-  $\alpha$ -D-mannopyranose (Darstellung gemäß: F. Kong et al., J. Carbohydr. Chem. ; 16; 6 ; 1997 ; 877-890 ) gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 5°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren langsam eine Lösung von 13,23 g (59,52 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in 30 ml Acetonitril , gefolgt von einer Lösung aus 20,06 g (79,21 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-L-serinmethylester ( kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem) in 50 ml Acetonitril , hinzu , wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von 10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / n-Hexan (1:5) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 23,60 g (76,8 % d.Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses Öl.

**Elementaranalyse:**

ber.:	C 71,21	H 6,37	N 1,81
gef.:	C 71,19	H 6,41	N 1,79

b) 3-(1-O- $\alpha$ -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-benzyloxycarbonyl-L-serin

In einem Gemisch bestehen aus 20 ml Methanol, 20 ml Wasser und 50 ml Tetrahydrofuran werden 10,0 g (12,90 mmol) der unter Beispiel 50a) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann 0,47 g (19,35 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 25 ml destilliertem Wasser, bei Raumtemperatur hinzu und rührt anschließend für 6 Stunden bei 60°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie (Eluent: Methylenchlorid / Methanol 10:1) ist die Verseifung des Methylesters aus Beispiel 30a) nach oben genannter Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt. Zum Zwecke der Aufarbeitung engt man die Produktlösung im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbleibenden Rückstand in 250 ml Essigsäureethylester in der Wärme auf (ca. 60°C). Anschließend wird die so erhaltene Essigsäureethylesterphase zweimal mit jeweils 50 ml einer 15 %igen wässrigen Salzsäure gewaschen, sowie einmal mit 100 ml destilliertem Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/ Essigsäureethylester 5:1). Man erhält 8,40 g (85,7 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 70,94	H 6,22	N 1,84
gef.:	C 70,97	H 6,30	N 1,78

c) 3-(1-O- $\alpha$ -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-benzyloxycarbonyl-L-serin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)piperazin]-amid

Zu 13,86 g (24,40 mmol) 1- Perfluoroctylsulfonylpiperazin (hergestellt nach DE 19603033), gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 20,57 g (27,0



mmol) der nach Beispiel 50b) dargestellten Carbonsäure, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, tropfenweise hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,60 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Zum Zwecke der Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung im Vakuum ein und chromatographiert das zurückbleibende, äußerst viskose Öl an Kieselgel unter Verwendung eines n-Hexan / Isopropanol (15:1) – Gemisches als Eluentensystem. Man erhält 17,0 g (79,6 % d. Th., bezogen auf eingesetztes prim.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,53	H 4,23	N 3,15	F 25,65	S 2,41
gef.:	C 51,48	H 4,27	N 3,10	F 25,71	S 2,35

d) 3-(1-O- $\alpha$ -D-Mannopyranose)-L-serin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)piperazin]-amid

In 200 ml Ethanol werden 15,0 g (11,41 mmol) der gemäß Beispiel 50c) dargestellten Verbindung gelöst und mit 1,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist (ca. 8 Stunden). Zum Zwecke der Aufarbeitung saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit je ca. 100 ml) und engt das produktenthaltende ethanolische Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 8,79 g (94,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,78	H 3,20	N 5,13	F 39,41	S 3,91
gef.:	C 30,87	H 3,14	N 5,19	F 39,50	S 3,88

e) 3-(1-O- $\alpha$ -D-Mannopyranose)-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-serin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)piperazin]-amid, Gd-Komplex

Eine gerührte Suspension von 5,7 g [9,06 mmol ; entsprechend 1,5 Molequivalenten bezüglich der eingesetzten Titelverbindung (primäres Amin) aus Beispiel 50d) ] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure in 75 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei 70 °C gehalten. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 10°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Lösung des N-Hydroxysuccinimidesters des Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 4,94 g (6,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30d) , in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid , versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in ein Lösungsmittelgemisch , bestehend aus 250 ml Aceton und 250 ml 2-Propanol , langsam eingetropft, wobei sich die Titelverbindung nach 12 Stunden bei 10 °C vollständig als leicht gelblich gefärbtes Öl abgesetzt hat. Man dekantiert vorsichtig vom überstehenden Eluentgemisch ab und nimmt das ölige Produkt in 200 ml destilliertem Wasser auf, wobei dieses vollständig in Lösung geht, so daß eine leicht gelblich gefärbte wässrige Lösung der oben genannten Titelverbindung erhalten wird. Im Anschluß wird die wässrige Produktlösung zuerst über einen Membranfilter filtriert und danach , zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen , über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON ® : cut off : 3000 Da) dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 8,63 g (80,2 % d. Th., bezogen auf die eingesetzte Titelverbindung aus Beispiel 30d) als farbloses Lyophilisat mit einem Wassergehalt von 7,65 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,57	H 3,80	N 7,83	F 22,57	Gd 10,99	S 2,24
gef.:	C 33,57	H 3,76	N 7,82	F 22,63	Gd 11,06	S 2,18

### Beispiel 51

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[O- $\beta$ -D-galactopyranosyl (1 $\rightarrow$ 4)-gluconosyl]-L-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer gerührten Lösung von 4,98 g (6,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c) in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 13,3 g (37,2 mmol) O- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucono-1,5-lacton [ Lactobionolacton ; Darstellung gemäß : (a) Williams, T.J.; Plessas, N.R., Goldstein, I.J. Carbohydr. Res. 1978, 67, Cl. (b) Kobayashi, K.; Sumitomo, H.; Ina, Y. Polym. J. 1985, 17, 567, (c) Hiromi Kitano, Katsuko Sohda, and Ayako Kosaka, Bioconjugate Chem. 1995, 6 131-134 ] in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid tropfenweise addiert. Die so erhaltene Reaktionslösung wird anschließend für 14 Stunden bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei Raumtemperatur mit 500 ml absolutem 2-Propanol versetzt und der entstehende farblose Niederschlag mittels einer G4-Fritte abgesaugt und gut mit insgesamt 250 ml absolutem 2-Propanol nachgewaschen. Der so erhaltene Feststoff wird nun in 300 ml destilliertem Wasser gelöst und über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®; cut-off : 3000 Da) insgesamt dreimal ultrafiltriert. Durch den dreimaligen Ultrafiltrationsvorgang werden sowohl die Überschüsse an Lactobionolacton als auch ,möglicherweise noch vorhandene, niedermolekulare Bestandteile vom gewünschten Produkt abgetrennt. Der in der Ultrafiltrationsmembran verbleibende Rückstand wird im Anschluß vollständig in 300 ml destilliertem Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,51 g (92,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat

Wassergehalt: 10,03 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,98	H 4,05	N 4,79	F 27,58	S 2,74
-------	---------	--------	--------	---------	--------

gef.: C 39,04    H 4,09    N 4,82    F 27,61    S 2,71

b) 2-N-[O-β-D-galactopyranosyl (1→4)-gluconosyl]-L-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 100 ml Ethanol werden 5,0 g (4,27 mmol) der unter 51a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 0,5g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme von Wasserstoff bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als farbloses und , viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 4,36 g (98,5 % d. Th.).

Elementaranalyse :

ber.: C 34,76    H 3,99    N 5,40    F 31,51    S 3,09

gef.: C 34,78    H 4,04    N 5,34    F 31,51    S 3,15

c) 2-N-[O-β-D-galactopyranosyl (1→4)-gluconosyl]-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 51b) ] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40° C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,85 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31Ab), gelöst in 60ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton/2-Propanol (1:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt und der Niederschlag abgesaugt . Der so

erhaltene Niederschlag wird im Anschluß in 300 ml Wasser aufgenommen und es wird vom unlöslichen Dicyclohexylhamstoff abfiltriert. Das Filtrat wird über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000Da) dreimal ultrafiltriert. Durch den durchgeführten dreimaligen Ultrafiltrationsvorgang werden sowohl die Überschüsse an Gd-Komplex als auch ,möglicherweise noch vorhandene, niedermolekulare Bestandteile vom gewünschten Produkt abgetrennt. Der in der Ultrafiltrationsmembran verbleibende Rückstand wird im Anschluß vollständig in 500 ml destilliertem Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,64 g (70,4 %d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 10,08 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,70	H 4,22	N 7,65	F 19,59	Gd 9,54	S 1,95
gef.:	C 35,77	H 4,17	N 7,71	F 19,61	Gd 9,60	S 1,99

### Beispiel 52

#### a) 2-N-Trifluoracetyl-6-N-benzyloxycarbonyl-lysin

100 g (356,7 mmol ) 6-N-Benzyloxycarbonyl-lysin werden in einer Mischung aus 1000 ml Trifluoressigsäureethylester / 500 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether.

Ausbeute: 128,9 g (96 % der Theorie ) eines farblosen kristallinen Pulvers.

Elementaranalyse:

ber.	C 51,07	H 5,09	F 15,14	N 7,44
gef.	C 51,25	H 5,18	F 15,03	N 7,58

b) 2-N-Trifluoracetyl-6-N-benzyloxycarbonyl-lysine – [1-(4-perfluorooctylsulfonyl) piperazin]-amid

Zu 125 g ( 332 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52a) und 188,7g ( 332 mmol ) 1-Perfluorooctylsulfonyl – piperazin , (hergestellt nach DE 19603033 ) in 800 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 164,2 g ( 0,664 mmol ) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester ) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan / Methanol =20:1) Ausbeute: 286 g (93 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.	C 36,30	H 2,83	F 41,01	N 6,05	S 3,46
gef.	C 36,18	H 2,94	F 40,87	N 5,98	S 3,40

c) 6-N- Benzyloxycarbonyl- lysine – [1- ( 4- perfluorooctylsulfonyl )- piperazin] – amid

In eine Lösung aus 280 g ( 302,2 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52b) in 2000 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C ).

Ausbeute : 243,5 g ( 97 % der Theorie ) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.	C 37,60	H 3,28	F 38,89	N 6,75	S 3,86
gef.	C 37,15	H 3,33	F 38,78	N 6,68	S 3,81

d) 6-N- Benzyloxycarbonyl- 2-N- (3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl ) – lysin  
[1- (4- perfluorocetylsulfonyl ) – piperazin ] – amid

Zu 50 g (60,20 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) und 7,10 g ( 70 mmol ) Triethylamin, gelöst in 350 ml Dichlormethan, tropft man bei 0° C eine Lösung aus 19,93 g ( 70 mmol ) 3,6,9,12,15 Pentaohexadecansäurechlorid [ dargestellt nach Liebigs Ann. Chem. (1980), (6), 852-62] in 50 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert ( Laufmittel: Dichlormethan / Aceton = 15:1  
Ausbeute: 53,7 g (93% der Theorie ) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.	C 33,83	H 4,94	F 3,34	N 5,84	S 33,69
gef.	C 33,75	H 5,05	F 3,29	N 5,78	S 33,75

e) 2-N-(3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl ) – lysin [1-(4- perfluorocetylsulfonyl ) –piperazin ] – amid

50 g ( 52,15 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52d) werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.  
Ausbeute: 43,0 g (quantitativ ) eines farblosen Feststoffs.

## Elementaranalyse:

ber.	C 27,68	H 5,01	F 39,17	N 6,79	S 3,89
gef.	C 27,60	H 5,13	F 39,09	N 6,68	S 3,81

f) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl) ] – 2-N- (3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl )–lysine [1-(4-perfluorooctylsulfonyl )–piperazin ]–amid, Gd-Komplex

20 g ( 24,25 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52e), 2,79 g (24,25 mmol ) N- Hydroxysuccinimid, 2,12 g ( 50 mmol ) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol ) 1,4,7-Tris ( carboxylatomethyl) – 10 –[ (3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl) ]-pentansäure]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g ( 40 mmol ) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ). Ausbeute: 28,21 g (81 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,0 %

## Elementaranalyse ( auf wasserfreie Substanz berechnet )

ber.	C 31,78	H 4,84	F 22,49	N 8,78	S 2,23	Gd 10,95
gef.	C 31,74	H 4,98	F 22,39	N 8,69	S 2,15	Gd 10,87



**Beispi I 53**

a) 6-N-[3,9 - Bis( t butyloxycarbonylmethyl )-3,6,9- triazaundecan -1,11- dicarbonsäure bis ( t butylester ) - 6- carbonylmethyl] -2-N- [3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl )- lysin- [ 1-( 4- perfluoroctylsulfonyl ) - piperazin] - amid

Zu einer Lösung aus 20 g ( 24,08 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52e) , 14,88 g ( 24,08 mmol ) 3,9- bis ( t butyloxycarbonylmethyl - 3,6,9 - triazaundecan - 1,11 - dicarbonsäure - bis ( t butylester ) und 2,77 g (24,08 mmol ) N - Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol ) N,N- Dicyclohexylcabodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel: = Dichlormethan / Ethanol = 20:1 ).

Ausbeute: 31,61 g ( 91% der Theorie ) eines zähen öls.

Elementaranalyse :

ber.	C 40,80	H 6,71	F 22,39	N 6,80	S 2,22
gef.	C 40,72	H 6,82	F 22,30	N 6,75	S 2,14

b) 6-N-[6- Carbonylmethyl - 3,9- bis (carboxylatomethyl )-3,6,9- triazaundecandicarbonsäure-1-carboxy-11-carboxylato-]-2-N-(3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl)-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl) - piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz

30 g (20,8 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 53a) werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf und stellt mit 10% iger aqu. NaOH auf einen pH Wert von 2,5. Anschließend gibt man

3,77 g (10,4 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 3 Stunden bei 60° C. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und stellt mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel RP-18 aufgereinigt. (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute: 19,18 g ( 67% der Theorie ( eines farblosen, amorphen Feststoffs. Wassergehalt 9,8 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 28,80	H 4,25	F 23,47	N 7,12	S 2,33	Gd 11,48	Na 1,67
gef.	C 28,67	H 4,34	F 23,38	N 7,03	S 2,27	Gd 11,37	Na 1,74

#### Beispiel 54

a) Lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl – piperazin ]-amid

20 g ( 24,08 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) werden in 300 ml Ethanol gelöst und 4 g Palladium- Katalysator ( 10% Pd / C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 16,77 g ( quantitativ ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse :

ber.	C 31,04	H 3,04	F 46,38	N 8,04	S 4,60
gef.	C 30,97	H 3,15	F 46,31	N 7,98	S 4,51

b) 2,6-N,N'-Bis [1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-( pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl )]-lysine-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl-piperazin ]-amid, Gd-Komplex (Metallkomplex XVI)

10 g (14,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 54a), 3,34 g (29 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,54 g (mmol) Lithiumchlorid und 18,26 g (29 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl) 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 12,38 g (60 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kiesel- gel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute : 19,02 g ( 69 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt : 11,3 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 35,03	H 4,04	F 16,82	N 10,21	S 1,67	Gd 16,38
gef.	C 34,96	H 4,13	F 16,74	N 10,16	S 1,61	Gd 16,33

### Beispiel 55

a) 2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester) ]-phenylelessigsäuremethylester

Zu 200 g (1,204 mol) 4-Hydroxyphenylelessigsäuremethylester, 212 g (2 mol) Natriumcarbonat in 2000 ml Aceton gibt man 233,8 g (1,4 mol) 2-Bromessigsäure-ethylester und kocht 5 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert ( Laufmittel: -n-Hexan / Essigsäureethylester = 15:1 ).

Ausbeute : 288,5 g (95 % der Theorie ) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse :

ber.	C 61,90	H 6,39
gef.	C 61,75	H 6,51

b) 2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyl-2-bromessigsäuremethylester

Zu 285 g (1,13 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 55a), gelöst, in 2000 ml Tetrachlorkohlenstoff, gibt man 201 g (1,13 mol) N-Bromsuccinimid und 100 mg Dibenzylperoxid und kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, filtriert das ausgefallene Succinimid ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: n-Hexan / Aceton = 15:1).

Ausbeute : 359,2 g (96% der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse :

ber.	C 47,28	H 4,57	Br 24,16
gef.	C 47,19	H 4,71	Br 24,05

c) 2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyl-2-[1-(1,4,7,10-tetraazacyclododecan 7-yl)]-essigsäuremethylester

Zu 603 g (3,5 mol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan in 6000 ml Chloroform gibt man 350 g (1,057 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 55b) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit 3000 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion (3d) eingesetzt.

Ausbeute: 448 g (quantitativ) eines zähen Öls.

Elementaranalyse :

ber.	C 59,70	H 8,11	N 13,26
gef.	C 59,58	H 8,20	N 13,18

d) 2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl-2-[1,4,7-tris( carboxymethyl) –1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-10-yl]-essigsäure

445 g ( 1,053 mol ) der Titelverbindung aus Beispiel 55c) und 496 g ( 5,27 mol ) Chloressigsäure werden in 4000 ml Wasser gelöst. Man stellt mit 30% iger aqu.Natronlauge auf einen pH Wert von 10. Man erhitzt auf 70° C und hält den pH-Wert durch Zugabe von 30% iger aqu.Natronlauge auf pH 10. Man rührt 8 Stunden bei 70° C. Man stellt anschließend auf einen pH Wert von 13 und kocht 30 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von konz.Salzsäure auf einen pH Wert von 1 gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 4000 ml Methanol aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur ausgerührt. Man filtriert vom ausgefallenem Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und reinigt den Rückstand an Kieselgel

RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ).

Ausbeute: 403 g (69 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,2 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 51,98	H 6,18	N 10,10
gef.	C 51,80	H 6,31	N 10,01

e) 2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl-2-[1,4,7-tris( carboxymethyl) –1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-10-yl]-essigsäure, Gd-Komplex

Zu 400 g (721,3 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 55d) in 2000 ml Wasser gibt man 130,73 g (360,65 mmol) Gadoliniumoxid und rührt 5 Stunden bei 80° C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 511 g (quantitativ ) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 40,67	H 4,41	Gd 22,19	N 7,98
gef.	C 40,51	H 4,52	Gd 22,05	N 8,03

f) 2,6-N,N'-Bis{2-[4-(3-oxapropionyl)-phenyl]-2-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure]-lysine-[4-perfluor-octylsulfonyl]-piperazin] -amid, Digadolinium-Komplex, Dinatriumsalz

10 g (14,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 54a) 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,54 g (60 mmol) Lithiumchlorid und 21,26 g (30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4Be werden unter leichter Erwärmung in 250 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 16,51 g (80 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ) Man löst in wenig Wasser, stellt mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4 und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 21,02 g ( 69% der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,2 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz

ber.	C 37,36	H 3,66	F 15,22	Gd 14,82	N 7,92	Na 2,17	S 1,51
gef.	C 37,28	H 3,74	F 15,14	Gd 14,75	N 8,03	Na 2,23	S 1,46

**B ispi I 56**

a) 2,6-N,N' – Bis [ 6-carbonylmethyl-3,9-bis (t butyloxycarbonylmethyl ) 3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis (t butylester )]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin ]-amid

Zu einer Lösung aus 10 g (14,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 54a), 18,53 g (30 mmol) 3,9-Bis(t butyloxycarbonylmethyl) –6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecan -

1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester) und 3,45 g (30 mol) N-Hydroxysuccinimid gelöst in 150ml Dimethylformaid gibt man bei 0° C 10,32 g ( 50 mmol ) N,N Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol = 20:1 )

Ausbeute: 19,60 g ( 72 % der Theorie ) eines zähen Öls.

**Elementaranalyse**

ber.	C 49,41	H 6,75	F 17,03	N 7,39	S 1,69
gef.	C 49,35	H 6,82	F 16,92	N 7,32	S 1,62

b) 2,6-N,N-Bis [6-carbonylmethyl-3,9-bis (carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-1-carboxy-11-carboxylato-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl )-piperazin]-amid,Gd-Komplex, Natriumsalz]

15 g ( 7,91mol ) der Titelverbindung aus Beispiel 56a) werden in 50 ml Chloroform gelöst und 200 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Man rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst. Man gibt 2,87g (7,91 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt

5 Stunden bei 80° C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 2N Natronlauge auf pH 7,4. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und an RP-18 gereinigt ( Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril )

Ausbeute: 8,11 g ( 57% der Theorie ) eines farblosen amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 9,6%

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 30,70	H 3,08	Gd 17,48	N 7,78	Na 2,56	S 1,78
gef.	C 30,58	H 3,19	Gd 17,42	N 7,71	Na 2,68	S 1,72

### Beispiel 57

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-[6-carboxymethyl-3,9-bis(t butyloxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester)]-lysin-[1(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c), 14,88 g (24,08 mmol) 3,9-Bis(t butyloxycarbonylmethyl) -6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis (t butylester) und 2,88 g (25mol) N-Hydroxysuccinimid gelöst in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0° C 8,25 g 40 mol)N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel: Dichlor-Methan / Ethanol = 20:1). Ausbeute: 27,21 g (79 % der Theorie ) eines zähen Öls

Elementaranalyse :



ber.	C 47,03	H 5,64	F 22,58	N 6,85	S 2,24
gef.	C 46,94	H 5,58	F 22,65	N 6,84	S 2,31

b) 2-N-[Carbonylmethyl-3,9-bis (t butyloxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester)]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

25 g (17,48 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 57a) werden in 350 ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium -Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 22,66 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse :

ber.	C 44,48	H 5,75	F 24,92	N 7,56	S 2,47
gef.	C 44,59	H 5,81	F 25,03	N 7,46	S 2,52

c) 6-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-2-N-[6-carbonylmethyl-3,9-bis (t butyloxycarbonylmethyl) 3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure bis (t butylester)]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl) -piperazin]-amid , Gd - Komplex

20 g (15,43 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 57b), 1,78 g (15,43 mmol) N-Hydroxysuccininimid, 1,48 g (35 mmol) Lithiumchlorid und 9,72 g (15,43 mmol) 1,4,7-Tris ( carboxylatomethyl )-10-( 3-aza-4-oxo-5methyl-5yl )-pentansäure-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 5,16 g (25 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt

anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2500 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ).

Ausbeute: 22,94 g (78 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,9 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 42,22	H 5,29	F 16,95	Gd 8,25	N 8,82	S 1,68
gef.	C 42,15	H 5,41	F 16,87	Gd 8,13	N 8,70	S 1,60

d) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-2-N-[6-carboxylmethyl-3,9-bis(carboxylatomethyl) 3,6,9-triazaundecan dicarbonsäure –carboxy-11-carboxylato-z]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Digadoliniumkomplex, Natriumsalz

20 g (10,49 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 57c) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt 60 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst. Man gibt 1,90 g ( 5,25 mmol ) Gadoliniumoxid zu und rührt 5 Stunden bei 80° C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und an Kieselgel RP-18 gereinigt.( Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril )

Ausbeute: 11,89 g (61 % der Theorie) eines farblosen amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,2 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 32,97	H 3,47	F 17,39	Gd 16,93	N 9,05	Na 1,24	S 1,73
gef.	C 32,90	H 3,53	F 17,31	Gd 16,87	N 8,92	Na 1,33	S 1,67

**Beispi I 58****a) 5,6-Bis (benzyloxy)-3-oxa-hexansäure-t butylester**

100 g (376,2 mmol) 1,2-Di-O-benzyl-glycerin [ hergestellt nach Chem. Phys. Lipids (1987) , 43(2), 113-277 ] und 5g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden in einer Mischung aus 400 ml Toluol und 200 ml 50 % iger aqu.Natronlauge gelöst. Bei 0° C tropft man über 30 Minuten 78g (400 mmol) 2-Bromessigsäure-t butylester zu und rührt anschließend 3 Stunden bei 0° C. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. (Laufmittel: N-Hexan / Aceton=20:1).

Ausbeute: 133,4 g (94 % der Theorie ) eines farblosen Öls.

**Elementaranalyse:**

ber.	C 71,48	H 7,82
gef.	C 71,61	H 7,92

**b) 5,6-Bis (benzyloxy)-3-oxa-hexansäure**

130 g ( 336,4 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 58a) werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und bei 0° C 100 ml Trifluoressigsäure zugesetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und dampft anschließend zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Pentan / Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 102,2 g (92 % der Theorie ) eines wachsartigen Feststoff

**Elementaranalyse:**

ber.	C 69,07	H 6,71
gef.	C 69,19	H 6,82

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1,4,7-tris ( carboxylatomethyl )1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl )]-lysine-[1-(4-perfluor-octylsulfonyl )-piperazin]-amid, Gd-Komplex

50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) 6,93 g (60,20 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 5,09 g (120 mmol) Lithiumchlorid und 37,91 g (60,20 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl )-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl ), Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 20,63 g (100 mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ). Ausbeute: 75,53 g ( 87 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs. Wassergehalt: 10,1 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 37,48	H 3,84	F 22,39	Gd 10,90	N 8,74	S 2,22
gef.	C 37,39	H 4,02	F 22,29	Gd 10,75	N 8,70	S 2,22

d) 2-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5methyl-5yl)-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-komplex

70 g (48,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 58c) werden in 500 ml Wasser/100ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein

Ausbeute: 63,5 g ( quantitativ ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 9,8 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 37,48	H 3,84	F 22,39	Gd 10,90	N 8,74	S 2.22
gef	C 37,39	H 4,03	F 22,31	Gd 10,78	N 8,65	S 2.20

e) 6-N-[5,6-Bis ( benzyloxy )-3-oxahexanoyl]-2-N-[1,4,7-tris  
(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3aza-4-oxo-  
5-methyl-5yl)]  
-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

10 g (7,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 58d), 3,30 g (10 mmol) der  
Titelver-  
bindung aus Beispiel 7b, 0,85 g (20 mmol) Lithiumchlorid und 1,15 g (10 mmol)  
N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 150 ml  
Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 3,10 g (15mmol) N,N'-  
Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 8 Stunden bei Raumtemperatur. Die  
Reaktionslösung wird in 2000 ml Aceton gegossen und der ausgefallene  
Niederschlag isoliert. Die wird an Kieselgel RP-18 aufgereinigt ( Laufmittel :  
Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ).

Ausbeute: 11,14 g ( 90 % der Theorie ) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 4,3 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 41,51	H 4,29	F 19,93	N 7,78	Gd 9,70	S 1,98
gef.	C 41,45	H 4,38	F 19,84	N 7,70	Gd 9,58	S 1,90

f) 6-N-(5,6,-Dihydroxy-3-oxahexanoyl)-2-N-[1,4,7-tris carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-lysine [1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

10g (6,17 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 58e) werden in 200 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator ( 10% Pd / C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 8,89 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 3,1 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 35,03	H 3,99	F 22,42	Gd 10,92	N 8,75	S 2,23
gef.	C 34,95	H 4,12	F 22,30	Gd 10,78	N 8,71	S 2,18

### Beispiel 59

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N[-5,6-bis(benzyloxy)-3-oxa-hexanoyl]-lysine-[1-(4-perfluor-octylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c), 9,91 g (30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b und 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 100 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 9,28 g (45 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel ( Laufmittel : Dichlor-methan / Ethanol = 20:1) Ausbeute: 24,50 g ( 89 % der Theorie ) eines zähen Öls.

## Elementaranalyse:

ber.	C 47,29	H 4,14	F 28,26	N 4,90	S 2,81
gef.	C 47,14	H 4,26	F 28,17	N 4,91	S 2,69

## b) 2-N-(5,6-Dihydroxy-3-oxahexanoyl)-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazine]-amide

20 g (17,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52d) werden in 300 ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 17,65 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes.

## Elementaranalyse:

ber.	C 44,05	H 4,10	F 32,02	N 5,55	S 3,18
gef.	C 43,96	H 4,21	F 31,94	N 5,48	S 3,24

## c) 6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazine]-amide, Gd-Komplex

15 g (14,87 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 59b) 1,73 g (15 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1,27 g (30 mmol.) Lithiumchlorid und 9,48 g (15 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-pentansäure-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 5,16 g (25 mol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch

Chromatographie gereinigt ( Kieselgel RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ).

Ausbeute: 19,28 g ( 80 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,3 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 41,51	H 4,29	F 19,93	Gd 9,70	N 7,78	S 1,98
gef.	C 41,37	H 4,40	F 19,88	Gd 9,58	N 7,67	S 1,85

### Beispiel 60

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[2,6-N,N'-bis( benzyloxycarbonyl)-lysyl]-lysine-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) und 2,53 g (25 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst und 14,46 g (27 mmol) Di-N,N'-Z-Lysinparanitrophenolester zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei 50° C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1).

Ausbeute: 28,07 g (95% der Theorie) eines farblosen Feststoff.

Elementaranalyse:

ber.	C 46,99	H 4,19	F 26,32	N 6,85	S 2,61
gef.	C 47,08	H 4,32	F 26,21	N 6,75	S 2,54

b) 2-N-( Lysyl )-lysine – [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid,  
Trihydrobromid



Zu 25 g (20,37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 60a) gibt man 100 ml Brom-wasserstoffsäure in Eisessig (48 %) und rührt 2 Stunden bei 40° C. Man kühlt auf 0° C ab, tropft 1500 ml Diethylester zu und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Nach Trocknen im Vakuum (60° C) erhält man 21,52 g (99 % der Theorie) leicht gelb gefärbten, kristallinen Feststoff.

#### Elementaranalyse:

ber.	C 27,01	H 3,40	Br. 22,46	F 30,26	N 7,87	S 3,00
gef.	C 26,92	H 3,53	Br. 22,15	F 30,14	N 7,69	S 2,87

c) 6-N-[1,4,7-Tris(Carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-2-N-[2,6-N,N'-bis[1,4,7-tris carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl- 3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-lysyl ]-lysyl ]-1-(4-perfluorocetyl-sulfonyl )-piperazin]-amid ,  
Trigadolinium-Komplex

31,49 g (50 mmol) 1,4,7-Tris(Carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)- pentansäure, Gd-Komplex

6,91 g ( 60 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 4,24 g (100 mmol) Lithiumchlorid werden in 350 ml Dimethylsulfoxid unter leichten Erwärmen gelöst. Bei 10° C gibt man 16,51 g (80 mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 10° C. Zu dieser Mischung gibt man 10 g (9,37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 60b) und 3,03 g ( 30 mmol ) Triethylamin und rührt 12 Stunden bei 60° C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und gießt die Mischung in 3000 ml Aceton. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, an Kieselgel RP-18 gereinigt ( Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 16,7 g ( 67% der Theorie ) eines farblosen Feststoffs.  
Wassergehalt : 7,9 %

21

214

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 36,58	H 4,43	F 12,14	Gd 17,74	N 11,06	S 1,14
gef.	C 36,47	H 4,54	F 12,03	Gd 17,65	N 10,95	S 1,21

### Beispiel 61

a) 1,7-Bis ( benzyloxycarbonyl )-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoyl)-  
1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 18,13 g ( 68,1mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahehexadecansäure und 30 g ( 68,1 mmol) 1,7 Di-Z-Cyclen hergestellt nach Z.Kovacs und A. D. Sherry, J.Chem. Soc .chem. Commun. (1995),2,185, in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 24,73 g (100 mmol) EEDQ ( 2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur.Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1) Ausbeute: 19,13 g (42 % der Theorie ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.	C 61,03	H 7,61	N 8,13
gef.	C 60,92	H 7,75	N 8,04

b) 1,7-Bis ( benzyloxycarbonyl )-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoyl)-10-(2H,2H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 18 g (26,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 61a) und 14,05 g (26,91 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure, hergestellt nach DE 19603033, 52n 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 12,36 g (50 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt

über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan / Methanol = 20:1 )  
Ausbeute: 21,51 g ( 67% der Theorie ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse :

ber.	C 47,32	H 4,82	F 27,07	N 4,70
gef.	C 47,26	H 5,01	F 26,94	N 4,59

c) 1- (3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecanoyl)-7-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluoridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20 g (16,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52d) werden in 200 ml Ethanol gelöst und 2,5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 15,5 g ( quantitativ ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse :

ber.	C 40,27	H 4,90	F 34,93	N 6,06
gef.	C 40,15	H 4,99	F 34,87	N 5,94

d) 1,7-Bis(1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-10-(2H,2H,4H,4H,5H,5H,-3-oxaperfluoridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan , Gd-Komplex

15 g (16,22 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 61c), 4,60 g (40 mmol ) N-Hydroxysuccinimid, 3,39 g (80 mmol) Lithiumchlorid und 25,19 g ( 40 mmol ) 1,4,7-Tris ( carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl) pentansäure, Gd-Komplex

werden unter leichter Erwärmung in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 24,73 g (100 mmol) EEDQ zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten.

Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18) Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 19,86 g (57 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt: 11,3 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber.	C 38,58	H 4,74	F 15,04	Gd 14,64	N 9,13
gef.	C 38,47	H 4,91	F 14,95	Gd 14,57	N 9,04

### Beispiel 62

a) 3,5-Dinitrobenzoesäure-1-[(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 20 g (35,2 mmol) und 8,1 g (80 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan tropft man bei 0° C eine Lösung aus 8,76 g (38 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 55 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu. Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert

(Laufmittel: Dichlormethan / Aceton = 15:1)

Ausbeute: 24,96 g (93% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

ber.	C 29,35	H 1,45	F 42,37	N 7,35	S 4,21
gef.	C 29,28	H 1,61	F 42,15	N 7,25	S 4,15

b) 3,5 Diaminobenzoesäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (26,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 62a) werden in 400 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C ) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 18,43 g (quantitativ) eines cremefarbenen Feststoffs.

**Elementaranalyse:**

ber.	C 32,49	H 2,15	F 45,98	N 7,98	S 4,57
gef.	C 32,29	H 2,35	F 45,69	N 7,81	S 4,40

c) 3,5-N,N'-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-)]-benzoesäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

10 g (14,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 62b), 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,54 g (60 mol) Lithiumchlorid und 18,89 g (30 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-pentansäure, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 10,32 g (50 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel:

Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril ). Ausbeute: 19,74 g (72 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,8 %

Elementaranalyse: ( berechnet auf wasserfreie Substanz )

ber.	C 35,55	H 3,72	F 16,77	Gd 16,33	N 10,18	S 1,67
gef.	C 35,48	H 3,84	F 16,58	Gd 16,24	N 10,07	S 1,58

### Beispiel 63

a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecancarbonsäure-t-butylester

25,0 g (53,8 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluoro-1-decanol [kommerziell erhältlich bei der Firma Lancaster] werden in 250 ml absolutem Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit einer katalytischen Menge ( ca. 0,75 g ) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat versetzt. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 7,55 g (134,6 mmol; 2,5 equ. bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente) fein gepulvertes Kaliumhydroxidpulver hinzu, gefolgt von 15,73 g (80,7 mmol; 1,5 equ. bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente) Bromessigsäure-tert.-butylester und lässt noch 2 Stunden bei 0°C nachrühren. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt und zum Zwecke der Aufarbeitung wird mit insgesamt 500 ml Essigsäureethylester und 250 ml Wasser versetzt. Die org. Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 26,3 g ( 84,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl .

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,23	H 2,61	F 55,85
gef.:	C 33,29	H 2,61	F 55,90

b) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecancarbonsäure

20,0 g (34,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 63a) werden in 200 ml eines Gemisches, bestehend aus Methanol und 0,5 molarer Natronlauge im Verhältnis von 2:1 unter Rühren bei Raumtemperatur suspendiert und anschließend auf 60 °C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei 60 °C wird das nun klare Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite® IR 120 (H<sup>+</sup>-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolisch-wässrige Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene amorph-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 16,0 g (88,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 27,60	H 1,35	F 61,85
gef.:	C 27,58	H 1,36	F 61,90

c) 1,7-Bis[[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-diethylentriamin, Digadolinium-Komplex

2,48 g [(3,94 mmol); 2,05 Molequivalente bezogen auf eingesetztes Diethylentriamin] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 167 mg wasserfreies Lithiumchlorid (3,94 mmol) werden bei 40 °C in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 453 mg (3,94 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Nach dem Abkühlen auf

Raumtemperatur wird die so erhaltene Reaktionslösung mit 814 mg ( 3,946 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension des Aktivstetrs wird anschließend mit 198,3 mg (1,92 mmol) Diethylentriamin, gelöst in 5 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,85 g (72,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 3.89 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,03	H 5,24	N 13,73	Gd 23,71
gef.:	C 37,98	H 5,20	N 13,69	Gd 23,78

d) 1,7-Bis[[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan}-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoridecanoyl)-diethylentriamin, Digadolinium-Komplex

In eine Lösung von 3,23 g (2,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 63c), in einem Gemisch aus 30 ml Dimethylsulfoxid und 3 ml Tetrahydrofuran, werden bei 50°C und unter Stickstoffatmosphäre 1,27 g (2,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 63b) , gelöst in einem Gemisch aus 15 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Dimethylsulfoxid , tropfenweise hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 1,80 g (3,66 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren . Die erhaltene Reaktionslösung wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben



genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) ultrafiltriert, was sowohl zur vollständigen Entsalzung, als auch zur Reinigung der Titelverbindung von niedermolekularen Bestandteilen dient. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3,54 g (79,4 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,87 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,43	H 4,07	N 9,95	F 17,64	Gd 17,18
gef.:	C 35,42	H 4,01	N 9,89	F 17,67	Gd 17,18

#### **Beispiel 64**

a) 2-N-Trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin

100,0 g (356,7mmol) 6-N-Benzyloxycarbonyl-L-lysin werden in einer Mischung aus 1000 ml Trifluoressigsäureethylester und 500 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether.

Ausbeute: 128,9 g (96 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers.

Schmelzpunkt: 98,5 °C.

Elementaranalyse :

ber.:	C 51,07	H 5,09	N 7,44	F 15,14
gef.:	C 51,25	H 5,18	N 7,58	F 15,03

b) 2-N-Trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid

Zu 125,0 g (332,0mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52a) und 188,7 g (332,0 mmol) 1- Perfluoroctylsulfonylpiperazin (hergestellt nach DE 19603033)

in 750 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°C 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1). Ausbeute: 286,0 g (93% der Theorie) eines farblosen Feststoffs. Schmelzpunkt: 92 °C.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,30	H 2,83	N 6,05	F 41,01	S 3,46
gef.:	C 36,18	H 2,94	N 5,98	F 40,87	S 3,40

c) 6-N- Benzyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In eine Lösung aus 280,0 g (302,2 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 52b) in 2000 ml Ethanol, leitet man bei 0°C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0°C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 243,5 g (97,0 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,60	H 3,28	N 6,75	F 38,89	S 3,86
gef.:	C 37,55	H 3,33	N 6,68	F 38,78	S 3,81

d) L-Lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 1000 ml Ethanol werden 200,0 g (240,8 mmol) der unter 64c) hergestellten Verbindung gelöst, mit 5,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20%, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (dreimal mit jeweils ca. 100 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und gelblich gefärbtes Öl erhalten.

Ausbeute: 162,5 g (96,9 % d.Th.).

Elementaranalyse:

ber. C 31,04 H 3,04 N 8,05 F 46,38 S 4,60

gef. C 31,11 H 3,09 N 8,08 F 46,33 S 4,62

e) 6N-2N-Bis-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

5,25 g (7,72 mmol) der 4-[2,3-Bis-(N,N-bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-amino)-propyl]-phenyl-3-oxa-propionsäure und 781,0 mg (7,72 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Bei -15°C tropft man eine Lösung aus 1,16 g (8,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Methylenchlorid innerhalb 5 Minuten hinzu und rührt noch weitere 20 Minuten bei -15°C.

Anschließend kühlt man die Lösung auf -25°C ab und tropft eine Lösung, bestehend aus 2,68 g (3,86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 64d) und 2,12 g (21,0 mmol) Triethylamin, in 70 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Minuten hinzu und rührt im Anschluß noch 30 Minuten bei -15°C und anschließend noch über Nacht bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende ölige Rückstand in 250 ml Chloroform aufgenommen. Man extrahiert die Chloroformphase zweimal mit je 100 ml einer 10 %igen wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol= 20:1).

Ausbeute: 5,37 g (68,8 % d. Th.) eines farblosen und sehr zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 52,27 H 6,43 N 5,54 F 15,97 S 1,59

gef.: C 52,22 H 6,51 N 5,49 F 15,99 S 1,63

f) 6N-2N-Bis-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(carboxylatomethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Octa-Natriumsalz

5,0 g ( 2,47 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 64e) werden in 60 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Anschließend wird bei 0°C mit insgesamt 75 ml Trifluoressigsäure tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt und erneut im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der so erhaltene Rückstand wird in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und die wässrige Produktlösung der oben genannten Titelverbindung zweimal mit jeweils 60 ml Diethylether extrahiert. Die resultierende wässrige Produktlösung wird durch Versetzen mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 300 ml aufgefüllt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON<sup>®</sup> YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) ultrafiltriert, was sowohl zur vollständigen Entsalzung, als auch zur Reinigung der Titelverbindung von niedermolekularen Bestandteilen dient. Das Retentat wird durch Versetzen mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 200 ml aufgefüllt und mit 15 % iger Natronlauge wird der pH-Wert dieser Lösung anschließend auf 10,0 eingestellt. Die basische, wässrige Produktlösung wird im Anschluss gefriergetrocknet.

Man erhält 4,0 g (92,8 % d. Th) der Titelverbindung in Form des Octa-Natriumsalzes als amorphes Lyophilisat.

Wassergehalt: 5,37 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,46	H 3,28	N 6,41	F 18,47	S 1,83	Na 10,52
gef.:	C 38,42	H 3,31	N 6,39	F 18,51	S 1,87	Na 10,38

g) 6N-2N-Bis-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(carboxymethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Di-Mangankomplex, Tetra-Natriumsalz

1,94 g (1,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 64f) werden in 100 ml destilliertem Wasser gelöst und die resultierende Lösung wird durch Versetzen mit 1 molarer wässriger Salzsäure auf einen pH-Wert von 4,0 gebracht. Bei 80°C wird nun portionweise mit 0,25 g (2,22 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der pH-Wert der wässrigen Produktlösung unter kräftigem Rühren durch Versetzen mit 1 N Natronlauge auf 7,2 eingestellt und über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 1,80 g (92,0 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Lyophilisat.

H<sub>2</sub>O-Gehalt (Karl-Fischer): 7,28 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,07	H 3,25	F 18,28	Mn 6,22	N 6,34	Na 5,20	S 1,81
gef.:	C 38,01	H 3,29	F 18,29	Mn 6,21	N 6,36	Na 5,28	S 1,78

### **Beispiel 65**

a) 6-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-N - [(N-pteroyl) - L-glutaminy]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g ( 45,31 mmol ) Folsäure werden in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 10° C 9,49 g (46 mmol ) N,N -Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben .Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Zu dieser Mischung gibt man 29,1 g ( 35 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) und 20 ml Pyridin und rührt 3 Stunden bei 50° C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Mischung aus 1500 ml Diethylether/ 1500 ml Aceton zugeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und an (RP-18) gereinigt (Laufmittel =Gradient aus Wasser / Ethanol / Tetrahydrofuran).

Ausbeute : 21,59 g ( 38 % der Theorie), gelber Feststoff.

Wassergehalt : 2,1 %

Elementaranalyse : (berechnet auf wasserfreie Substanz).

ber.	C 43,10	H 3,54	F 25,76	N 11,29	S 2,56
gef.	C 43,02	H 3,62	F 25,68	N 11,21	S 2,48

b) 2-N-[( N-Pteroyl)-L-glutaminy] -lysine-[1-(4- perfluorooctylsulfonyl ) piperazin ]-amid

Zur 20 g ( 15,95 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 65a) gibt man 200 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig ( 48 % ) und rührt 2 Stunden bei 40 ° C.

Man kühlt auf 0° C ab , tropft 2000 ml Diethylether zu und filtriert den ausgefallenen

Feststoff ab. Nach Trocknen im Vakuum ( 60 ° C ) erhält man 18,96 g (99 % der Theorie) eines gelb gefärbten, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.	C 37,01	H 3,27	Br 6,65	F 26,90	N 12,83	S 2,67
gef.	C 36,91	H 3,42	Br 6,31	F 29,75	N 12,72	S 2,56

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10 -tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-2-N-[(N-pteroyl)-L-glutaminy] lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid , Gd-Komplex

0,92 g (8 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 0,68 g (16 mol ) Lithiumchlorid und 5,04 g (8 mmol) 1,4,7-Tris( carboxylatomethyl-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 80 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 2,06 g ( 10 mol

) N, N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionslösung gibt man 5 g (4,16 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 65b) und 10 ml Pyridin, Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt ( Kieselgel R P -18, Laufmittel : Gradient aus Wasser /Ethanol /Acetonitril. Man löst in etwas Wasser, stellt den pH Wert mit Natronlauge auf 7,4 und gefriergetrocknet.

Ausbeute : 3,87 g ( 53 % der Theorie ) eines gelben Feststoffs Wassergehalt: 5,8 %,

Elementaranalyse : ( auf wasserfreie Substanz berechnet )

ber.	C 38,36	H 3,74	F 18,42	Gd 8,97	N 12,78	Na 1,31	S 1,83
gef.	C 38,28	H 3,85	F 18,33	Gd 8,85	N 12,69	Na 1,42	S 1,75

### Beispiel 66

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecansäure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 5,47 g (60 mmol) 2,3-Dihydroxypropylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 29,70 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
gef.:	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

b) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (48,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 66a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 15:1).

Ausbeute: 24,07 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 31,05 H 2,61 N 2,41 F 55,66

gef.: C 31,91 H 2,78 N 2,33 F 55,47

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,21 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 66b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,09 g (85 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,26 H 3,64 N 7,05 F 27,10 Gd 13,19

gef.: C 34,12 H 3,83 N 6,91 F 26,88 Gd 12,93



**Beispiel 67**

1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex.

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,63 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68b und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 13,86 g (78 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 33,28 H 3,42 N 7,51 F 28,87 Gd 14,05

gef.: C 33,12 H 3,61 N 7,37 F 28,69 Gd 13,89

**Beispiel 68**

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäureamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird bei 0°C Ammoniakgas für ca. 2 Stunden in die Lösung geleitet. Man rührt 4 Stunden bei 0°C nach, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 27,85 g (93 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.: C 27,66 H 1,55 N 2,69 F 61,97

gef.: C 27,49 H 1,72 N 2,54 F 61,81

## b) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecylamin, Hydrochlorid

27 g (51,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol/Diethylether um.

Ausbeute: 26,75 g (95 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

## Elementaranalyse:

ber.: C 26,51 H 2,04 N 2,58 F 59,41 Cl 6,52

gef.: C 26,37 H 2,21 N 2,46 F 59,25 Cl 6,38

## c) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid

Zu 26,5 g (48,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68b und 14,8 g (146,2 mmol) Triethylamin, gelöst in 300 ml Dichlormethan tropft, gibt man bei 0°C 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäurechlorid und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man gibt 300 ml 5 % ige aqu. Salzsäure zu und rührt 30 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton: 20:1).

Ausbeute: 32,03 g (87 % d. Th.) eines farblosen Öls

## Elementaranalyse:

ber.: C 36,57 H 4,00 N 1,85 F 42,75

gef.: C 36,46 H 4,12 N 1,76 F 42,53

## d) N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid

31 g (41,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68c werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 25 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).

Ausbeute: 27,68 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,26	H 4,35	N 1,89	F 43,56
gef.:	C 37,11	H 4,51	N 1,73	F 43,41

- e) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,77 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68d zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 18,05 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 6,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
gef.:	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

**Beispiel 69**

- a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,25 g (60 mmol)

5-Hydroxy-3-oxa-pentylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 32,20 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,54	H 2,65	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 31,61	H 2,84	N 2,14	F 52,85

- b) N-(5-Hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (49,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 69a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 26,09 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

## Elementaranalyse:

ber.:	C 32,28	H 3,05	N 2,35	F 54,25
gef.:	C 32,12	H 3,21	N 2,18	F 54,09

- c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,45 (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 69b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton / 1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,10 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers.

Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
gef.:	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

**Beispiel 70**

- a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-mannopyranose

Auf analoge Weise, wie in der Literatur beschrieben [M.L. Wolfrom und A. Thompson in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 53, pp. 211-215, (1963)] liefert die Umsetzung von 150 g (832,5 mmol)  $\alpha$ ,  $\beta$ -D-Mannopyranose mit

einem Gemisch aus 1500 ml absolutem Pyridin und 1500 ml Essigsäureanhydrid nach Aufarbeitung 315 g (96,7 %) der oben genannten Titelverbindung als Rohprodukt in Form eines viskosen und farblosen Öls. Durch <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte das α zu β -Verhältnis beider Anomeren mit 4:1 bestimmt werden. Auf eine Trennung der α ,β -Anomeren der oben genannten Titelverbindung kann zur Durchführung der nachfolgenden Reaktionsschritte verzichtet werden.

Elementaranalyse:

ber.: C 49,21 H 5,68

gef.: C 49,12 H 5,78

b) 6-[1-O-α -(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-mannopyranosyl)-hexansäureethylester]

Auf analoge Weise, wie in der Literatur für die Synthese von Aryl Glycopyranosiden beschrieben [J. Conchie und G.A. Levvy in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.) , Academic Press, New York, Vol.II , 90 , pp. 345-347, ( 1963 )] führt die Umsetzung von 156,2 g ( 400 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70a als α , β -Anomerengemisch mit 67 ml ( 400 mmol ) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 60,8 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in insgesamt 600 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent: Hexan/ Essigsäureethylester 2:1) zur Bildung von 100,05 g (51 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Durch <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte gezeigt werden, daß es sich bei der oben genannten Titelverbindung ausschließlich um das reine α -Anomere handelt.

Elementaranalyse:

ber.: C 52,94 H 6,77

gef.: C 52,80 H 6,78

c) 6-[1-O-α -(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-hexansäure

Eine gerührte Suspension von 141,0 g ( 289 mmol ) der Titelverbindung aus Beispiel 70b in 200 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 238,5 g ( 4,26mol ) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt . Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 200 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene

Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 372 ml ( 3,128 mol ) Benzylbromid über einen Zeitraum von zwei Stunden tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 110 ° C gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der Aufarbeitung in insgesamt 2,5 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen der selbigen über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 ° C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 172,2, g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 75,68 H 7,16

gef.: C 75,79 H 7,04

d) 6-[1-O- $\alpha$  -(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid

In 1200 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 100g (134 mmol) der in Beispiel 70c beschriebenen Säure sowie 13.5 g (134 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -15°C tropft man unter Rühren eine Lösung von 18.45 g (135 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Innentemperatur -10°C nicht überschreitet. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man eine Lösung von 165.5 g (134 mmol) 1-Amino-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan und 13.5 g (134 mmol) Triethylamin in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 500 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt

Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 143,8 g (86,9 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 57,38	H 4,98	N 1,13	F 26,15
gef.:	C 57,30	H 5,44	N 1,01	F 26,25

e) 6-[1-O- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-hexansäure N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid

40,0 g (32,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70d werden in 750 ml 2-Propanol gelöst und mit 2,0 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit insgesamt 1000ml Diethylether nach dem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 21,52 g (88,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver mit dem Zersetzungsschmelzpunkt von 88,5 ° C.

Elementaranalyse :

ber.:	C 36,01	H 5,92	N 1,75	F 40,34
gef.:	C 36,07	H 6,08	N 1,76	F 40,66

f) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 6-[1-O- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-hexansäure N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid

Zu 35 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ) gibt man 3,17 g (4,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70e und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 98 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so



hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 71

- a) 1-O- $\alpha$ -D-[(1-Perfluorooctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose

In 800 ml eines Gemisches aus Tetrahydrofuran/Acetonitril (Mischungsverhältnis 7:3) werden 74,59 g (100 mmol) der in Beispiel 71c beschriebenen Säure sowie 10,11 g (100 mmol) Triethylamin gelöst. Anschließend wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 500 ml einer Tetrahydrofuran Lösung von 58.0 g (102.0 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonylpiperazin; 10,11g (100 mmol) Triethylamin und 16.84 g (110 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird bei -5 ° C mit einer Lösung von 22,7 g (110 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, versetzt und anschließend bei -5 ° C noch für zwei weitere Stunden gerührt. Nach dem Auftauen der Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur weitere 12 Stunden gerührt, vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 600 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Aceton/2-Propanol (16:2:1) als Eluent gereinigt

Ausbeute: 113,01 g (79,8 % d. Th.) eines farblosen und viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 58,52	H 4,27	N 1,98	S 2,26	F 22,80
gef.:	C 58,42	H 4,41	N 1,80	S 2,28	F 23,02

- b) 1-O- $\alpha$ -D-[(1-Perfluorooctylsulfonyl-piperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-mannopyranose

50 g (35,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 71a werden in einer Mischung bestehend aus 500 ml 2-Propanol und 50 ml Wasser gelöst und 2 g Palladiumkatalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) hinzugegeben. Man hydriert für 12

Stunden bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol gelöst und das Reaktionsprodukt durch Versetzen mit insgesamt 800 ml Diethylether zur Fällung gebracht. Nach dem Absaugen des so erhaltenen Feststoffs wird dieser im Vakuum bei 50° C getrocknet.

Ausbeute: 29,51 g (99 % d. Th.) eines amorphen Feststoffes

Elementäranalyse:

ber.:	C 34,13	H 3,46	N 3,32	S 3,80	F 38,23
gef.:	C 34,28	H 3,81	N 3,25	S 3,80	F 38,01

- c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 1-O- $\alpha$ -D-[(1-Perfluoroctylsulfonyl-piperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-mannopyranose

Zu 47 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (250 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung) gibt man 9,92 g (11,75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 71b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2  $\mu$ m-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 250 mmol Gd/L).

## Beispiel 72

- a) 2-Acetamido-2-deoxy-1,3,4,6-(tetra-O-benzyl)- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-glucopyranose

Zu einer gerührten Suspension von 20.16 g ( 700 mmol; 80 % ig in Mineralöl) Natriumhydrid in 150 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur insgesamt 24,0 g (108,5 mmol) 2-Acetamido-2-deoxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-glucopyranose, gelöst in 500 ml absolutem Dimethylsulfoxid , tropfenweise hinzu. Anschließend läßt man noch 120 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren und tropft dann 159,5 g (1,26 mol) Benzylchlorid hinzu. Die so erhaltene Reaktionslösung wird im Anschluß für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung langsam in 1,5 Liter Eiswasser eingegossen und anschließend erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen werden im Anschluß zweimal mit je 600 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 800 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über

Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1: 5) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 48,68 g ( 73,6 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 70,92 H 6,45 N 6,89

gef.: C 71,43 H 6,44 N 7,02

b) 1-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-amino-2-deoxy- $\alpha$ ,  $\beta$  -D-glucopyranose

30.0 g ( 49,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 72a werden in einer Mischung aus 750 ml Methanol und 215 ml Wasser suspendiert und bei Raumtemperatur mit insgesamt 440 ml (49,2 mmol) einer 0,112 molaren wässrigen Perchlorsäurelösung tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die so erhaltene, nun homogene, Reaktionslösung wird im Anschluß im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Durch Versetzen des verbleibenden öligen Rückstandes mit einer Mischung aus gleichen Teilen Hexan und Dichlormethan wird dieser zur Kristallisation gebracht. Das kristalline Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 27,08g (86 % d. Th.) an oben genannter Titelverbindung in Form ihres Perchlorates, welches als farblose, kristalline Verbindung vorliegt.

Schmelzpunkt : 180,5 - 181,5 ° C

Elementaranalyse:

ber.: C 63,68 H 5,98 N 2,19 Cl 5.54

gef.: C 63,43 H 6,04 N 2,02 Cl 5.71

c) 1,3,4,6-Tetra-O-benzyl-2-desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-1- $\alpha$ ,  $\beta$  -D-glucopyranose

In 350 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 20,8 g (35,6 mmol) der 2-[N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure sowie 3,60 g (35,6 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei

dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92 g (35,6 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 22,78 g (35,6 mmol) des Perchlorats (Titelverbindung aus Beispiel 72b und 3,60g (35,6 mmol) Triethylamin, in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:5) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 33,3 g (84,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,92	H 3,92	N 2,53	F 29,18	S 2,90
gef.:	C 49,99	H 4,11	N 2,69	F 29,22	S 3,01

d) 2-Desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-1- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-glucopyranose

20,0 g (18,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 72c werden in 250 ml 2-Propanol gelöst und mit 1,5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit 750 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Diethylether und Essigsäureethylester nach dem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 12,65g (93,8 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver. Die oben genannte Titelverbindung liegt als  $\alpha$  /  $\beta$  -Anomerengemisch vor, wobei das Verhältnis bezüglich der beiden möglichen Anomeren durch <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zu

ca. 1:1,2 bestimmt wurde. Demnach handelt es sich bei der Titelverbindung um ein fast annähernd gleichverteiltes  $\alpha/\beta$ -Anomerengemisch.

Schmelzpunkt: 132,5 - 133 °C.

Elementaranalyse:

ber.: C 28,97 H 2,57 N 3,75 F 43,27 S 4,30

gef.: C 29,09 H 2,56 N 3,84 F 43,36 S 4,42

- e) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex XIV und 2-Desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-1- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranose

Zu 51 ml einer Lösung des Metallkomplexes XIV (300 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ) gibt man eine Lösung aus 4,90 g (6,57 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3d, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 153 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 73

- a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose

Auf analoge Weise, wie zur Synthese der Titelverbindung 70a beschrieben, liefert die Umsetzung von 100 g (555,0 mmol)  $\alpha$ -D-Glucopyranose mit einem Gemisch aus 1000 ml absolutem Pyridin und 1000 ml Essigsäureanhydrid nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus 95 %igem wässrigem Ethanol 190,6 g (88,0 %) der oben genannten Titelverbindung als farblose und kristalline Verbindung. Durch  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte das  $\alpha$  zu  $\beta$ -Verhältnis von beiden möglichen Anomeren mit  $\geq 98:2$  bestimmt werden. Demnach handelt es sich bei der Titelverbindung um das ausschließlich  $\alpha$ -konfigurierte Anomere.

Schmelzpunkt : 110,5 °C

## Elementaranalyse:

ber.: C 49,21 H 5,68

gef.: C 49,24 H 5,68

b) 5-(Ethoxycarbonyl)pentyl -2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$  -D-glucopyranosid

Auf analoge Weise, wie bei der Synthese der Titelverbindung aus Beispiel 70b beschrieben, liefert die Umsetzung von 130,0 g ( 332,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a) mit 55,8 ml ( 332,8 mmol ) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 50,6 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in 500 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent : Hexan/Essigsäureethylester 2:1) 101,85 g (62,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Nach  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 8,8 \text{ Hz}$  eindeutig auf das Vorliegen der  $\beta$  -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die einzig vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum darstellt. Somit konnte die oben genannte Titelverbindung nur in Form des  $\beta$  -konfigurierten Anomeren dargestellt werden.

## Elementaranalyse:

ber.: C 52,94 H 6,77

gef.: C 52,77 H 6,70

c) 5-(Carboxy)pentyl -2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$  -D-glucopyranosid

Eine gerührte Suspension von 100,0 g (204,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 73b in 150 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem, kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 169,14 g ( 3,02 mol ) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt . Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 150 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 264 ml (2,218 mol) Benzylbromid über einen Zeitraum von zwei Stunden tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei  $110^\circ \text{C}$  gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der

Aufarbeitung in insgesamt 2,0 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180° C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 128,8 g (84,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 75,68 H 7,16

gef.: C 75,66 H 7,23

- d) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-β-D-[6-hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-glucopyranose

In 825 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 68,5 g (91,79 mmol) der in Beispiel 73c beschriebenen Säure sowie 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 12,64 g (92,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 46,40 g (91,79 mmol) 1H,1H, 2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoethoxy)-decan und 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin, als Lösung in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 400 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 104,7 g (92,4% d. Th.) der o. g. Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.: C 57,38 H 4,98 N 1,13 F 26,15

gef.: C 57,27 H 5,09 N 1,11 F 26,08

e) 1-O-β -D-[6-Hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoridecyl)-amid]-glucopyranose

40,0 g (32,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 73d werden in 750 ml 2-Propanol gelöst und mit 2,0 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit insgesamt 1000ml Diethylether und nachfolgendem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 22,05 g (90,2 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver mit einem Zersetzungsschmelzpunkt von 122-124 ° C.

Elementaranalyse :

ber.: C 36,01 H 5,92 N 1,75 F 40,34

gef.: C 36,07 H 6,08 N 1,76 F 40,66

f) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 12 aus WO 99/01161 (1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) und 1-O-β -D-[6-Hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoridecyl)-amid]-glucopyranose

Zu 37 ml einer Lösung des 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans (300 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa<sub>3</sub>DTPA) gibt man 20,29 g (25,9 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 73e und



füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

#### Beispiel 74

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)-α-D-mannopyranose

Die Umsetzung von 50 g (128,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70a, welche als 4:1 Gemisch bezüglich der α, β-Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 75,84 g (128,1 mmol) 1-Hydroxy-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan in 150 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 19,47 g (166,53 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b) und 4b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) zur Bildung von 74,2 g (63,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 1,3$  Hz eindeutig auf das Vorliegen der α-Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so dass demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen α-konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:

ber.:	C 44,65	H 2,53	F 35,32
gef.:	C 44,77	H 2,61	F 35,09

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)-α-D-mannopyranose

25 g (27,33 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 74a werden 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform / Methanol 9:1) des

Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 ( $H^+$ -Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt. Nach  $^1H$ -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 1.0$  Hz eindeutig auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende  $\alpha$ -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem  $\beta$ -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der  $^1H$ -NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen  $\alpha$ -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 16,2 g (94,6 % d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt: 172-174 ° C unter Zersetzung.

Elementaranalyse :

ber.: C 30,69 H 2,41 F 51,57

gef.: C 30,57 H 2,48 F 51,65

- c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)- $\alpha$ -D-mannopyranose

Zu 50 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (150 mmol/L), gelöst in 0,45%iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L  $CaNa_3DTPA$ ), gibt man eine Lösung aus 2,01 g (3,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 74b, gelöst in 200 ml Ethanol zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 75 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2  $\mu m$  Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 75

- a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranose

Die Umsetzung von 35 g (89,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70a, welche als 4:1 Gemisch bezüglich der  $\alpha$ ,  $\beta$ -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 50,60 g (89,7 mmol) 1-Hydroxy-1H,1H,2H,2H-perfluorododecan in 100 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 13,63 g (16,61 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b), 4b) und 5b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester = 2:1) zur Bildung von 62,49 g (68,7 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 1,4 \text{ Hz}$  eindeutig auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so daß demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen  $\alpha$ -konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:

ber.: C 42,62 H 2,28 F 39,32

gef.: C 42,55 H 2,38 F 39,40

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)- $\alpha$ -D-mannopyranose

25 g (24,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 75a werden 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei  $5^\circ \text{C}$  mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/Methanol=9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 ( $\text{H}^+$ -Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch aus 2-Propanol /Ethanol (1:1) gereinigt. Nach  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 0,9 \text{ Hz}$  eindeutig auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende  $\alpha$ -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem  $\beta$ -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt

unterhalb der  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen  $\alpha$ -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 16,96 g (90,8 % d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt : 187-188 ° C unter Zersetzung.

Elementaranalyse :

ber.: C 29,77 H 2,08 F 54,93

gef.: C 29,70 H 2,28 F 54,83

- c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex VI und 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)- $\alpha$ -D-mannopyranose

Zu 52 ml einer Lösung des Metallkomplexes VI (180 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung, gibt man 1,70 g (2,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 75b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2  $\mu\text{m}$ -Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 180 mmol Gd/L)

#### Beispiel 76

- a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl)-1-O- $\alpha$ -D-[3,6,9-trioxa-( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{19}$ -heptadecafluor)-nondodecyl]-mannopyranose

Die Umsetzung von 20 g ( 51,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70a, welche als 4:1 Gemisch bezüglich der  $\alpha$  ,  $\beta$  -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 30,54 g (51,23 mmol ) 1-Hydroxy- tris-(1H,1H,2H,2H-O)-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan in 100 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 5,98 g (51,23 mmol ) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b), 4b) und 5b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent : Hexan/Essigsäureethylester= 1:1) zur Bildung von 34,22 g (72,1 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung , konnte anhand der Größe der

Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 1.1$  Hz eindeutig auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so daß demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen  $\alpha$ -konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,89	H 3,81	F 34,86
gef.:	C 39,02	H 3,77	F 34,90

b) 1-O- $\alpha$ -D-[3,6,9-Trioxa-(C<sub>12</sub>-C<sub>19</sub>-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

20 g ( 21,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 76a werden 350 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 ° C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/Methanol= 6:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 ( H<sup>+</sup> - Form )-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/2-Propanol/Ethanol (1:0.5:1 ) gereinigt. Nach <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 1.0$  Hz eindeutig auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende  $\alpha$ -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem  $\beta$ -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen  $\alpha$ -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 15,20 g ( 92,9 % d. Th. ) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt: 141° C .

Elementaranalyse :

ber.:	C 34.84	H 3.59	F 42.58
gef.:	C 34.72	H 3.66	F 42.67

- c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 68 und 1-O- $\alpha$ -D-[3,6,9-Trioxa-(C<sub>12</sub>-C<sub>19</sub>-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

Zu 38 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispiels 68 (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa<sub>3</sub>DTPA), gibt man 3,71 g (4,89 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 76b und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 114 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu$ m Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

#### Beispiel 77

- a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1- $\alpha$ -D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

In 500 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 25,0 g (57,28 mmol); [Darstellung gemäß:

Ponpipom, Mitree M.; Bugianesi, Robert L.; Robbins, James C.; Döebber, T. W.; Shen, T. Y.; J.Med.Chem.; 24; 12; 1981; 1388-1395 ] 3-(Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosylmercapto)-propionsäure sowie 5,77g ( 57,28 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 7,82 g (57,28 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man im Anschluß eine Lösung von 29,05 g (57,28 mmol) 1H,1H, 2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoethoxy)-decan und 5,77g ( 57,28 mmol) Triethylamin, als Lösung in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum

abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (8:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 44,90 g (84,7% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.: C 37,63 H 3,48 N 1,51 S 3,46 F 34,89

gef.: C 37,77 H 3,37 N 1,61 S 3,57 F 35,21

b) 1- $\alpha$ -D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

30 g (32,41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 77a werden 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 ° C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/Methanol = 9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zur Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/Methanol (0.5:1) gereinigt. Nach <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 1.1$  Hz eindeutig auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende  $\alpha$ -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem  $\beta$ -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen  $\alpha$ -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 23,76 g (96,8 % d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt: 113 - 114.5 ° C

Elementaranalyse :

ber.: C 33,30 H 3,19 N 1,85 S 4,23 F 42,64

gef.: C 33,21 H 3,26 N 1,96 S 4,08 F 42,77

- c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung aus Beispiel 66 und 1- $\alpha$ -D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

Zu 47 ml einer Lösung der Titelverbindung aus Beispiel 66 (330 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man eine Lösung aus 27,41 g (36,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 77b, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 155 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

#### Beispiel 78

- a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1- $\beta$ -D-[3,6,9-trioxa-( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{19}$ -heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

Zu einer gerührten Lösung von 20,2 g (50,85 mmol) Methyl (1-bromo-2,3,4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid)uronat [Darstellung gemäß: Pelzer; Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.; 314; 1949; 234, 237 sowie Goebel; Babers; J.Biol.Chem.; 111; 1935; 347, 350 und Bollenback et al.; J.Amer.Chem.Soc.; 77; 1955; 3310, 3313.] und 60,64 g (101,7 mmol) 3,6,9-Trioxa-( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{19}$ -heptadecafluor)-nonadecan-1-ol werden in 250 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 13,0 g frisch gefälltem Silberoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird von den unlöslichen Silbersalzen abfiltriert, die Salze gut mit Dichlormethan nachgewaschen und das so erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester = 3:1).

Ausbeute: 22,99 g (53,3 % d. Th. ) der oben genannter Titelverbindung als farbloses, hoch viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.:	C 41,05	H 3,92	F 38,06
gef.:	C 41,20	H 3,76	F 38,22



b) 1-O- $\beta$ -D-[3,6,9-trioxa-(C<sub>12</sub>-C<sub>19</sub>-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

10,0 g (11,78 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 78a werden in 200 ml eines Gemisches, bestehend aus Methanol 0,5 molarer Natronlauge im Verhältnis von 2:1 unter Rühren bei Raumtemperatur suspendiert. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur wird das nun klare Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolisch-wässrige Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene kristalline Rückstand wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/Methanol (0,25:1) gereinigt. Nach <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von  $J_{1,2} = 9,2$  Hz eindeutig auf das Vorliegen der  $\beta$ -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende  $\beta$ -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem  $\beta$ -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen  $\beta$ -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Schmelzpunkt: 78,5 °C

Elementaranalyse:

ber.: C 34,21 H 3,26 F 41,81

gef.: C 34,38 H 3,26 F 41,90

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 1-O- $\beta$ -D-[3,6,9-trioxa-(C<sub>12</sub>-C<sub>19</sub>-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

Zu 38 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa<sub>3</sub>DTPA), gibt man 19,18 g (24,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 78b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 53,2 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu$ m Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/l.)

**Beispiel 79**

- a) 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-O<sup>1</sup>,O<sup>2</sup>,O<sup>3</sup>,O<sup>4</sup>-diisopropyliden- $\alpha$ -D-galactopyranose

Zu einer gerührten Suspension von 2,01 g (70,0 mmol; 80 % ig in Mineralöl) Natriumhydrid in 25 ml Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur insgesamt 12,15 g (46,66 mmol) O<sup>1</sup>, O<sup>2</sup>, O<sup>3</sup>, O<sup>4</sup>-diisopropyliden- $\alpha$ -Galactopyranose [Darstellung gemäß: Levene; Meyer; J.Biol.Chem.; 64; 1925; 473 sowie McCreath; Smith; J.Chem.Soc.; 1939; 387, 389 und Freudenberg; Hixon; Chem.Ber.; 56; 1923; 2119, 2122] gelöst in 200 ml absolutem Dimethylformamid, tropfenweise hinzu. Anschließend läßt man noch 120 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren und tropft im Anschluß dann insgesamt 30,09 g (48,0 mmol) 1-Brom-1H,1H,2H,2H-perfluorododecan, gelöst in 150 ml absolutem Dimethylformamid langsam hinzu. Die so erhaltene Reaktionslösung wird im Anschluß für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung langsam in 1 Liter Eiswasser eingegossen und anschließend erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluß zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 29,8 g (79,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen, farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,75	H 2,87	F 49,47
gef.:	C 35,64	H 2,98	F 49,54

- b) 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)- $\alpha$ -D-galactopyranose

20 g (24,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 79a werden mit 300 ml einer 1 %igen wässrigen Schwefelsäurelösung versetzt und für 3 Stunden bei 80 ° C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird durch Versetzen mit wässriger Bariumhydroxydlösung neutralisiert und im Anschluß vom ausgefallenen Bariumsulfat

abfiltriert und die so erhaltene klare wässrige Produktlösung gefriergetrocknet. Durch  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte eindeutig das Vorliegen beider möglicher Konfigurationen am anomeren Zentrum gezeigt werden, wobei das vorliegende  $\alpha$  /  $\beta$  -Konfigurationsverhältnis nach  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Untersuchung mit 1:1,4 ( $\alpha$  :  $\beta$  ) am Anomeriezentrum bestimmt wurde. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des 1:1,4 ( $\alpha$  :  $\beta$  )-Anomerengemisches isoliert, d.h. auf eine Anomerentrennung wurde verzichtet.

Ausbeute: 15,28 g (98,4 % d. Th.) der o. g. Titelverbindung als farbloses Lyophilisat

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 35,75 H 2,87 F 49,47

gef.: C 35,64 H 2,98 F 49,54

- c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 67 und 6-(2-Oxa-1H,1H, 3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)- $\alpha$  -D-galactopyranose

Zu 43 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispiels 67 (250 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man eine Lösung aus 1,68 g (2,69 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 79b, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 107,5 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 80

- a) 1-O--D-[(1-perfluoroctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl)-methyl]-mannopyranose

30 g (52,8 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin (Herstellung beschrieben in DE 196 03 033) und 31,73 g (53 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- $\alpha$  -D-carboxymethylmannopyranose (Herstellung beschrieben in DE 197 28 954) werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C gibt man 24,73 g (100 mmol) EEDQ (= 1,2-Dihydro-2-ethoxychinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel

gereinigt (Laufmittel: Hexan/ Essigester = 10:1). Die produkthaltigen Fraktionen werden zur Trockne eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/150 ml Dichlormethan gelöst und 8 Stunden über Palladium/Kohle (10 % Pd/C 2 g) hydriert. Man filtriert vom Hydrierungskatalysator ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Aceton/ Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 30,39 g (73 % d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,47	H 2,68	F 40,96	N 3,55	S 4,07
gef.:	C 30,61	H 2,75	F 41,10	N 3,46	S 4,12

- b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 1-O-D-[(1-perfluoroctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl)-methyl]-mannopyranose

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 4,71 g (5,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 80a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 55 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

### Beispiel 81

- a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

20 g (38,3 mmol) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure (Herstellung beschrieben in DE 196 03 033) werden in 300 ml Ethanol gelöst und 7,7 ml 5 N aqu. Natronlauge zugegeben. Man dampft zur Trockne ein und trocknet den Rückstand im Vakuum-Trockenschrank (8 Stunden 60°C).

Ausbeute: 20,85 g (quantitativ) eines farblosen, kristallinen Pulvers

## Elementaranalyse:

ber.:	C 26,49	H 1,11	F 59,35	Na 4,22
gef.:	C 26,60	H 1,19	F 59,47	Na 4,30

- b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 2,09 g (3,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 81a und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

- c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ) gibt man 1,00 g (1,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 81a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

- d) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 0,54 g (1,0 mmol) der

Titelverbindung aus Beispiel 81a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 82

#### a) 1-Perfluorooctylsulfonyl-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-piperazin

20 g (35,2 mmol) Perfluorooctylsulfonylpiperazin (siehe Beispiel 80a) werden in 300 ml Dichlormethan gelöst und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zugegeben. Man kühlt auf 0°C und tropft innerhalb von 20 Minuten 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexansäurechlorid zu und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man setzt 400 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel= Dichlormethan/Methanol: 15:1).

Ausbeute: 26,44 (92 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,83	H 3,58	N 3,43	F 39,55	S 3,93
gef.:	C 33,96	H 3,66	N 3,50	F 39,67	S 3,82

#### b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 1-Perfluorooctylsulfonyl-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-piperazin

Zu 47 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa<sub>3</sub>DTPA), gibt man 4,61 g (5,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 82a und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 66 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so

hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

### Beispiel 83

#### a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-p-toluolsulfonsäureester

20 g (43,1 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Pyridin gelöst und bei 0°C portionsweise 9,53 g (50 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird in 1000 ml Eiswasser gegossen und 10 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und anschließend aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 22,04 g (97 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 22,78	H 0,76	F 61,26	S 6,08
gef.:	C 22,89	H 0,70	F 61,39	S 6,15

#### b) C<sub>18</sub>-C<sub>25</sub>-Heptadeca-fluor-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

20 g (37,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 83a, 35,74 g (150 mmol) Pentaethylenglycol und 1 g 18-Krone-6 werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 10,1 g (180 mmol) feingepulvertes Kaliumhydroxid zugegeben. Man rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Feststoff ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol = 15:1).

Ausbeute: 5,45 g (21 % d. Th.) eines farblosen, viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,10	H 3,68	F 47,19
gef.:	C 35,22	H 3,77	F 47,10

#### c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 69 und

C<sub>18</sub>-C<sub>25</sub>-Heptadeca-fluor-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

Zu 53 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispiels 69 (310 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung), gibt man 44,98 g (65,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 83b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 310 mmol Gd/L).

#### Beispiel 84

##### a) N,N-Bis(8-hydroxy-3,6,-dioxaoctyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid

15 g (29,23 mmol) Perfluoroctylsulfonsäureamid und 22,16 g (87,7 ml) 9-(Tetrahydropyran-2-yl)-3,6,9-trioxa-nonylchlorid werden in 200 ml Acetonitril gelöst. Man gibt 41,46 g (300 mmol) Kaliumcarbonat und 1 g (6 mmol) Kaliumjodid zu und kocht 10 Stunden unter Rückfluß. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 400 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10 % aqu. Salzsäure zugegeben. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10:1).

Ausbeute: 11,38 g (51 % d. Th.) eines farblosen, viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,46	H 3,43	N 1,83	F 42,30	S 4,20
gef.:	C 31,59	H 3,50	N 1,90	F 42,46	S 4,08

##### b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und N,N-Bis(8-hydroxy-3,6,-dioxaoctyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid

Zu 37 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa<sub>3</sub>DTPA), gibt man 7,91 g (10,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 84a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 104 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4



eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 85

#### a) N,N-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-perfluorooctylsulfonsäureamid

20 g (38,97 mmol) Perfluorooctylsulfonsäureamid und 20,73 g (150 mol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und 17,56 g (90 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben. Man kocht 3 Stunden unter Rückfluß. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigester = 10:1).

Ausbeute: 23,53 g (83 % d. Th.) eines farblosen, wachsartigen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.: C 33,02 H 3,05 F 44,40 N 1,93 S 4,41

gef.: C 33,19 H 3,11 F 44,30 N 1,99 S 4,32

#### b) N,N-Bis(carboxymethyl)-perfluorooctylsulfonsäureamid, Dinatriumsalz

23g (31,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 85a werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton um. Die Kristalle werden im Vakuum (bei 50°C getrocknet/Stunden).

Ausbeute: 17,7 g (91 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Pulvers

17 g (27,63 mmol) der so erhaltenen Di-Säure werden in 100 ml Wasser/300 ml Ethanol gelöst und 9,2 ml 3 N aqu. Natronlauge zugegeben. Man rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird im Vakuum (60°C / 8 Stunden) getrocknet.

Ausbeute: 18,2 g farbloses, kristallines Pulver

Elementaranalyse:

ber.: C 21,87 H 0,61 N 2,12 F 49,00 S 4,86 Na 6,98

gef.: C 22,00 H 0,70 N 2,20 F 49,17 S 4,93 Na 7,10

- c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und N,N-Bis(carboxymethyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid, Dinatriumsalz

Zu 41 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (250 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 2,89 g (4,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 85b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 52 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

#### Beispiel 86

- a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecyl-schwefelsäuremonoester, Natriumsalz

10 g (17,73 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecanol werden in 300 ml Chloroform gelöst und bei 0°C 2,82 g (17,73 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 300 ml Ethanol gelöst und mit 17,8 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C / 2 h).

Ausbeute: 11,81 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

ber.:	C 21,64	H 0,61	F 59,89	Na 3,45	S 4,81
gef.:	C 21,70	H 0,72	F 60,00	Na 3,57	S 4,92

- b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex VI und 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecyl-schwefelsäuremonoester, Natriumsalz

Zu 38 ml einer Lösung des Metallkomplexes VI (290 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung, gibt man 4,90 g (7,35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel

86a und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 290 mmol Gd/L).

### Beispiel 87

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure, Natriumsalz

10 g (16,07 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure werden in 300 ml Ethanol gelöst und mit 16,1 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C/2h).

Ausbeute: 10,35 g (quantitativ) eines farblosen amorphen Pulvers

Elementaranalyse:

ber.: C 26,10 H 0,94 F 61,94 Na 3,57

gef.: C 26,22 H 1,00 F 62,05 Na 3,66

b) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 66 und 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure, Natriumsalz

Zu 45 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispiels 66 (270 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L CaNa<sub>3</sub>DTPA), gibt man eine Lösung aus 3,36 g (5,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 87a, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 122 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 88

- a) Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid

Zu 30 g (117,1 mmol) EDTA-Bisanhydrid suspendiert in 200 ml Dimethylformamid und 50 ml Pyridin gibt man bei 50°C portionsweise 10,14 g (20 mmol) 1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-3-oxa-perfluortridecylamin zu und rührt 6 Stunden bei 50°C. Man gibt 10 ml Wasser zu, rührt 10 Minuten bei 50°C und dampft den Rückstand zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und mit Eisessig auf pH 4 gebracht. Der unlösliche Niederschlag wird abfiltriert und an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient).

Ausbeute: 9,58 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt: 8 %

Elementaranalyse:

ber.: C 33,64 H 3,59 N 5,35 F 41,12

gef.: C 33,51 H 3,69 N 5,44 F 41,24

- b) Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid, Calciumsalz, Natriumsalz

9,0 g (11,46 mmol) der Titelsubstanz aus Beispiel 88a werden in 300 ml Wasser suspendiert und 11,4 ml 1-N-aqu. Natronlauge zugegeben. Anschließend gibt man 1,15 g (11,46 mmol) Calciumcarbonat zu und rührt 5 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,7 g (100 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Feststoffs

Wassergehalt: 7,5 %

Elementaranalyse:

ber.: C 31,25 H 2,98 N 4,97 F 38,20 Na 2,72 Ca 4,74

gef.: C 31,40 H 3,09 N 5,10 F 38,07 Na 2,81 Ca 4,82

- c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid, Calciumsalz, Natriumsalz

Zu 43 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 2,54 g (3,01 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 88b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 121 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 89

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(2,2-dimethyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-6-yl)-ether

30 g (64,64 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugesetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 60°C. Die Lösung wird in einen Metallautoklaven gegeben, dann 9,31 g (64,64 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3,6-trioxabicyclo[5.1.0]octan zugegeben und anschließend 10 Stunden auf 150°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf eiswasser gegossen und 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton = 10:1)

Ausbeute: 16,12 g (41 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.: C 33,57 H 2,82 F 53,10

gef.: C 33,69 H 2,90 F 53,35

b) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-ether

15 g (24,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 89a werden in 300 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10%ige aqu. Salzsäure zugegeben. Man erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt, dann zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient).

Ausbeute: 12,75 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 4,5 %

Elementaranalyse:

ber.: C 29,59 H 2,31 F 56,84

gef.: C 29,48 H 2,37 F 56,99

- c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 12 aus WO 99/01161 (1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) und 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-ether

Zu 37 ml einer Lösung des 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 9,46 g (16,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 89b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 90

- a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-hydroxyethyl]-ether

30 g (64,64 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugesetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 60°C. Die Lösung wird in einen Metallautoklaven gegeben, dann 15,78 g (64,64 mmol) 1,2-Bis-(2,2-dimethyl-1,3-

dioxolan-4-yl)-oxiran zugegeben und anschließend 10 Stunden auf 150°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf eiswasser gegossen und 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton = 10:1)

Ausbeute: 14,2 g (31 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.: C 37,30 H 3,56 F 45,59

gef.: C 37,48 H 3,66 F 45,71

b) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(1,2-dihydroxy-ethyl)-2-hydroxyethyl]-ether

14 g (19,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 90a werden in 300 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10%ige aqu. Salzsäure zugegeben. Man erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt, dann zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient).

Ausbeute: 10,55 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 3,2 %

Elementaranalyse:

ber.: C 30,59 H 2,73 F 51,41

gef.: C 30,73 H 2,81 F 51,58

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(1,2-dihydroxy-ethyl)-2-hydroxyethyl]-ether

Zu 41 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 11,98 g (19,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 90b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 64 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

**Beispiel 91**

- a) Perfluorooctylsulfonsäure-N,N-bis[(8-schwefelsäure-monoester, Natriumsalz)-3,6-dioxaoctyl]-amid

13,54 g (17,73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 84a werden in 300 ml Chloroform gelöst und bei 0°C 2,82 g (17,73 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 300 ml Ethanol gelöst und mit 17,8 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C / 2 h).

Ausbeute: 17,15 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

ber.:	C 24,83	H 2,50	F 33,83	N 1,45	S 9,94	Na 4,75
gef.:	C 24,96	H 2,62	F 33,97	N 1,53	S 10,05	Na 4,86

- b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und Perfluorooctylsulfonsäure-N,N-bis[(8-schwefelsäure-monoester, Natriumsalz)-3,6-dioxaoctyl]-amid

Zu 43 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (380 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 142,29 g (147,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 91a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 164 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

**Beispiel 92**



- a) 2-(2H,2H,3H,3H,5,5H,6H,6H-1,4,-Dioxaperfluortetradec-1-yl)-bernsteinsäurediethylester

30 g (59,03 mmol) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecanol werden in 300 ml Tetrahydrofuran und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei 40°C. In diese 40°C heiße Lösung tropft man innerhalb von 10 Minuten 20,25 g (80 mmol) 2-Brom-Bernsteinsäurediethylester zu und rührt anschließend 12 Stunden bei dieser Temperatur. Man gibt 500 ml Eiswasser zu und extrahiert 2 mal mit 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Ethanol=20:1):

Ausbeute: 12,05 g (30 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,31	H 3,11	F 47,47
gef.:	C 35,19	H 3,20	F 47,59

- b) 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluortetradec-1-yl)-bersteinsäure, Dinatriumsalz

Zu 11,5 g (16,90 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 92a, gelöst in 300 ml Methanol, gibt man 50 ml 3-N-aqu. Natronlauge und refluxiert 8 Stunden. Man dampft zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf. Man extrahiert die wässrige Phase 2 mal mit 300 ml Diethylether. Man säuert die wässrige Phase mit konz. Salzsäure auf pH 1 an und extrahiert 2 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Anschließend wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 10,50 g (93 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Feststoffs

Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,76	H 1,66	F 48,33	Na 6,88
gef.:	C 28,88	H 1,71	F 48,25	Na 6,95

- c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluortetradec-1-yl)-bernsteinsäure, Dinatriumsalz

Zu 57 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (300 mmol/L) , gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 1,14 g (1,71 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 92b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 154 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 93

- a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure-N-(succin-2-yl)-amid

Zu 20 g (38,30 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure und 9,21 g (80 mmol) N-Hydroxysuccinimid- gelöst in 150 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 16,51 g (80 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,10 g (38,30 mmol) L-Asparaginsäure gelöst in 300 ml 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung zu und rührt 2 Stunden bei 0°C. Man gießt auf 500 ml Eiswasser, filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und stellt mit konz. Salzsäure auf pH 1. Man extrahiert 3 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten, organischen Phasen werden zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient). Die so erhaltene Disäure wird in 400 ml Wasser gelöst und mit 1N aqu. Natronlauge auf pH 7,4 gestellt. Man filtriert und das Filtrat wird gefriergetrocknet.

Wassergehalt: 6,3 %

Ausbeute: 21,13 g (81 % d.Th.) eines farblosen amorphen Pulvers

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,21	H 1,48	N 2,06	F 47,41	Na 6,75
gef.:	C 28,30	H 1,53	N 2,11	F 47,53	Na 6,83

- b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex XIV und 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure-N-(succin-2-yl)-amid

Zu 37 ml einer Lösung des Metallkomplexes XIV (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 422 mg (0,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 93a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

#### Beispiel 94

Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 67 und Perfluor-octansulfonsäure, Natriumsalz

Zu 43 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispiels 67 (250 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man eine Lösung aus 1,34 g (2,69 mmol) Perfluorooctansulfonsäure, Natriumsalz, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 108 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

#### Beispiel 95

Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 68 und Perfluordecansulfonsäure, Natriumsalz

Zu 49 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispiels 68 (310 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung, gibt man 3,03 g (5,06 mmol) Perfluordecansulfonsäure, Natriumsalz und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle.

Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 310 mmol Gd/L).

### Beispiel 96

#### a) (1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl)-5-[(1,3-dicarboxy, Dinatriumsalz)-phenyl]-ether

Zu 20 g (80,62 mmol) Trinatriumsalz von 5-Hydroxy-isophtalsäure in 300 ml Dimethylformamid gibt man 42,5 g (80,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a und rührt 10 Stunden bei 60°C. Man gießt auf 1500 ml Eiswasser und stellt mit konz. Salzsäure auf pH 1. Man extrahiert 3 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten, organischen Phasen werden eingedampft und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient). Die so aufgereinigte Disäure wird in 400 ml Wasser gelöst und der pH mit 1N aqu. Natronlauge auf pH 7,4 gebracht. Man filtriert und das Filtrat wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 20,05 g (37 % d. Th.) eines farblosen amorphen Feststoffs

Wassergehalt: 5,0 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,16	H 1,05	F 48,05	Na 6,84
gef.:	C 32,30	H 1,15	F 48,20	Na 6,95

#### b) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispiels 12 aus WO 99/01161 (1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) und (1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl)-5-[(1,3-dicarboxy, Dinatriumsalz)-phenyl]-ether

Zu 51 ml einer Lösung des 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa<sub>2</sub>DTPA), gibt man 6,86 g (10,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 96a und

füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 153 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 97

Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex XIV und 3-Oxa-2H,2H, 4H,4H, 5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 4 ml einer Lösung des Metallkomplexes XIV (320 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ), gibt man 434 mg (0,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 80a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 12,8 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 98

#### a) (Adamant-1-yl)-3-oxa-propionsäure-t-butylester

Zu 15,22 g (100 mmol) 1-Adamantanol in 300 ml 50 % aqu. Kalilauge, 200 ml Toluol gibt man bei 0°C 29,26 g (150 mmol) Bromessigsäure-tert. Butylester zu und rührt 2 Stunden kräftig durch. Man gießt auf 1500 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Diethylether 20:1).

Ausbeute: 21,58 g (81 % d. Th.) eines viskosen, farblosen Öls

## Elementaranalyse:

ber.: C 72,14 H 9,84

gef.: C 72,26 H 9,95

## b) (Adamant-1-yl)-3-oxa-propionsäure

20 g (75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 98a werden bei 0°C in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether um.

Ausbeute: 14,68 g (93 % d. Th.) farblose Blättchen

## Elementaranalyse:

ber.: C 68,55 H 8,63

gef.: C 68,41 H 8,74

## c) 1-(Perfluorooctylsulfonyl)-4-[(adamant-1-yl)-oxapropionyl]-piperazin

14 g (66,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 98b und 37,50 g (66,6 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonyl-piperazin werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 32,15 g (130 mmol) 1,2 Dihydro-2-ethoxychinolin-1-carbonsäureethylester (=EEDQ) zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Diethylether = 30:1).

Ausbeute: 43,05 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

## Elementaranalyse:

ber.: C 37,90 H 3,31 N 3,68 S 4,22 F 42,47

gef.: C 38,04 H 3,42 N 3,49 S 4,11 F 42,30

d) Zubereitung aus 0,5 Teilen Metallkomplex I und 0,5 Teilen Einschlußverbindung aus  $\beta$ -Cyclodextrin-Hydrat und 1-(Perfluorooctylsulfonyl)-4-[(adamant-1-yl)-oxapropionyl]-piperazin

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ) gibt man 6,81 g (8,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 98c, 10,33 g (8,96) aus  $\beta$ -Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 98 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2  $\mu\text{m}$  Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 99

#### a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-N-(1-adamantyl)-amid

Zu 15,12 g (100 mmol) 1-Amino-adamantan, 52,21 (100 mmol) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-Perfluortridecansäure und 11,51 g (100 mmol) N-Hydroxysuccinimid, glöst in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 30,95 g (150 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 2 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton = 30:1).

Ausbeute: 54,4 g (83 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,32	H 3,38	N 2,14	F 49,28
gef.:	C 40,47	H 3,49	N 2,03	F 49,09

#### b) Zubereitung aus 0,6 Teilen Metallkomplex II und 0,4 Teilen Einschlußverbindung aus $\beta$ -Cyclodextrin-Hydrat und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-N-(1-adamantyl)-amid

Zu 41 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (250 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ ) gibt man 4,48 g (6,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 99a und 7,87 g (6,83 mmol)  $\beta$ -Cyclodextrinmonohydrat

Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

### Beispiel 100

#### a) 2-[N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-amino]-essigsäure-N-(adamantyl)-amid

Zu 15,12 g (100 mmol) 1-Aminoadamantan, 58,52 g (100 mmol) N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure und 11,51 g (100 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 30,95 g (150 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 2 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton = 30:1).

Ausbeute: 55,65 g (79 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.: C 37,51 H 3,29 F 45,85 N 1,99 S 4,55

gef.: C 37,64 H 3,41 F 45,99 N 2,12 S 4,43

#### b) Zubereitung aus 0,6 Teilen Metallkomplex I und 0,4 Teilen Einschlußverbindung aus β-Cyclodextrin-Hydrat und 2-[N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-amino]-essigsäure-N-(1-adamantyl)-amid

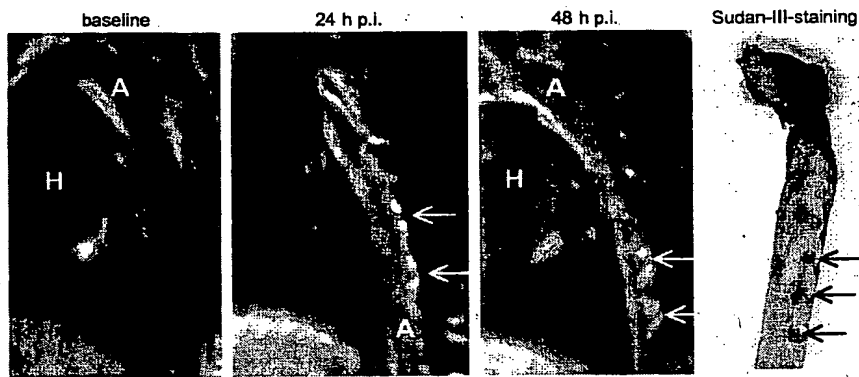
Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L CaNa<sub>3</sub>DTPA) gibt man 4,20 g (5,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 100a und 6,88 g (5,97 mmol) aus β-Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).



**Beispiel 101: MRT-Darstellung von arteriosklerotischen Plaques nach intravenöser Gabe erfindungsgemäßer Metallkomplexe**

In Kaninchen mit genetisch induzierter Arteriosklerose (Watanabe-Kaninchen) konnte 5-60 min sowie 24 h und 48 h nach intravenöser Applikation von 25  $\mu\text{mol Gd/kg KGW}$  der erfindungsgemäßen Verbindungen in  $T_1$ -gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (TR 11.1 ms, TE 4.3 ms, Flipwinkel  $\alpha$  15°) ein deutliches Enhancement in den arteriosklerotischen Plaques beobachtet werden. Die gesunde Gefäßwand zeigte keine oder nur geringe Kontrastmittelaufnahme und verzeichnete daher auch keinen oder nur geringen Signalanstieg in den  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen. Aufgrund des Kontrastes zwischen signalreichem Plaque und signalarmer gesunder Gefäßwand war eine Diagnose der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen möglich.

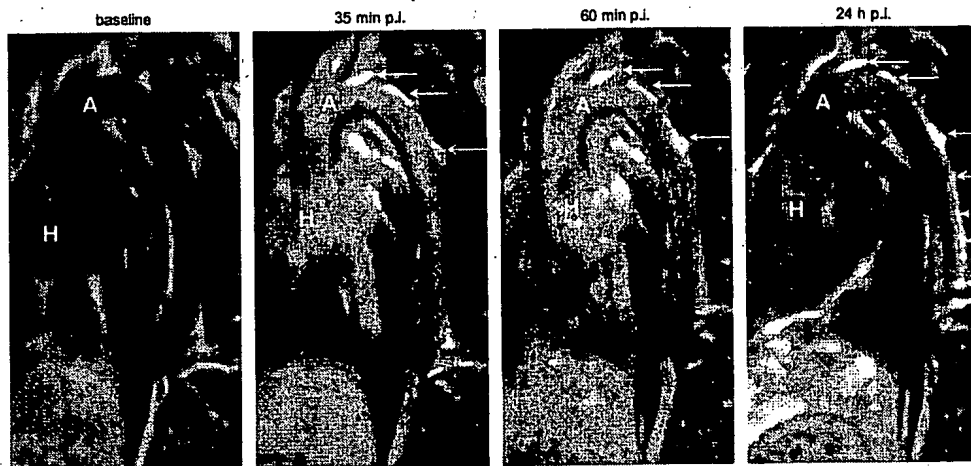
Die Abbildungen zeigen MR-Aufnahmen der Aorta vor, sowie 24 h und 48 h nach intravenöser Applikation von 25  $\mu\text{mol Gd/kg KGW}$  des Metallkomplexes XV in Watanabe-Kaninchen (genetisch induzierte Arteriosklerose). Die  $T_1$ -gewichteten Gradienten-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR: 11.1 ms, TE: 4.3 ms; NA: 2; Matrix: 213\*256; Schichtdicke: 1.0 mm) verdeutlichen einen starken Signalanstieg im arteriosklerotischen Plaque. Die Lokalisation der Plaques, besonders im Aortenbogen sowie an den Gefäßabgängen, wurde mittels



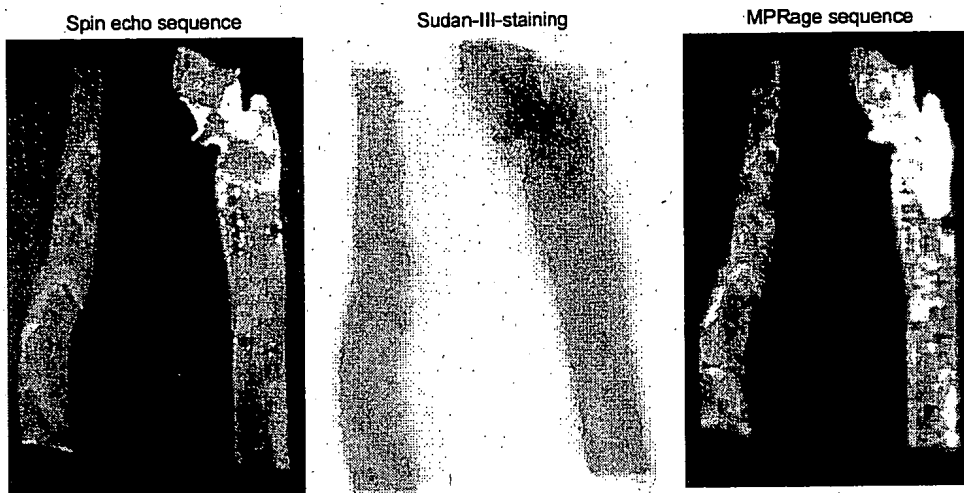
Metallkomplex XV: 25  $\mu\text{mol/kg}$  i.v.; 3D-T1-MPRage, TR/TE 11.1/4.3 ms,  $\alpha$  15°  
 (Watanabe-Kaninchen; A: Aorta; H: Herz; Pfeile: Gefäßabgänge;  
 MPR Projection; Histologie nach Sudan-III-Färbung)

**Beispiel 102: MRT-Darstellung von arteriosklerotischen Plaques nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes XV in Ratten, sowie Korrelation des post mortem Images mit Sudan III-Färbung**

Die Abbildungen zeigen MR-Aufnahmen der Aorta vor, sowie 35, 60 min und 24 h nach intravenöser Applikation von 10  $\mu\text{mol/kg}$  KGW des Gad Metallkomplexes XV in Watanabe-Kaninchen (genetisch induzierte Arteriosklerose). Die T<sub>1</sub>-gewichteten Gradienten-Echo-Aufnahmen (MPRage; 1.5 T; TR: 11.1 ms, TE: 4.3 ms; NA: 2; Matrix: 213\*256; Schichtdicke: 1.0 mm) verdeutlichen einen starken Signalanstieg im arteriosklerotischen Plaque. Die Lokalisation der Plaques, besonders im Aortenbogen sowie an den Gefäßabgängen, wurde mittels Sudan-3-Färbung bestätigt. Anschließend wurde die MR-Bildgebung des in Agar eingebetteten Präparates erneut mit einer T<sub>1</sub>-gewichteten Gradientenechosequenz (MPRage; 1.5 T; TR 11.1 ms, TE 4.3 ms, Flipwinkel  $\alpha$  15°; NA: 2; Matrix: 213\*256) sowie einer Spin-Echo-Sequenz (1.5 T; TR: 400 ms, TE: 15 ms; NA: 16; Matrix: 256\*256) untersucht (post mortem Image). Dabei zeigte sich eine hervorragende Korrelation der Aortenabschnitte mit starkem Signalanstieg und den angefärbten Plaques, die eine Aufnahme der erfindungsgemäßen Verbindungen in den arteriosklerotischen Plaques belegt.



Metallkomplex XV: 10  $\mu\text{mol/kg}$  i.v.; 3D-T1-MPRage, TR/TE 11.1/4.3 ms,  $\alpha$  15°  
(Watanabe-Kaninchen; H: Herz; A: Aorta; Pfeile: arteriosklerotische Plaques)



Metallkomplex XV: 10  $\mu\text{mol/kg}$  i.v.; SE, TR/TE 400/15 ms; und 3D-T1-MPRage, TR/TE 11.1/4.3 ms,  $\alpha$  15°  
(Watanabe-Kaninchen; 24 h p.i. Präparation der Aorta; Histologie nach Sudan-III-Färbung);  
post mortem MRI der in Agar eingebetteten Aorta

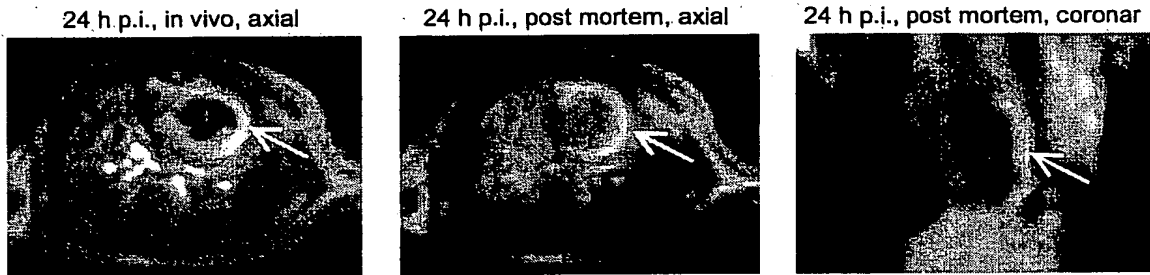
### Beispiel 103: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes XV in Ratten

Die Abbildungen zeigen MR-Aufnahmen des Herzens (in vivo und post mortem) 24 h nach intravenöser Applikation von 100  $\mu\text{mol Gd/kg KGW}$  des Metallkomplexes XV in Ratten akut induziertem Herzinfarkt. Die T<sub>1</sub>-gewichteten

Spin Echo Aufnahmen (1.5 T; TR: 400 ms; TE: 6 ms; NA: 4; Matrix: 128\*128;

Schichtdicke: 2.5 mm) verdeutlichen den starken Signalanstieg im Infarktareal. Die erfolgreiche Induktion eines akuten Myokardinfarkts wurde mittels NBT-Färbung bestätigt.

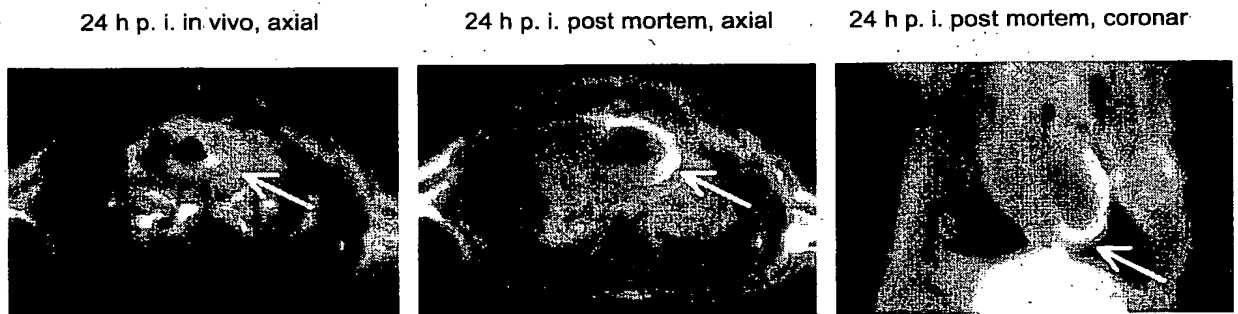
Metallkomplex XV, 100  $\mu\text{mol/kg}$  i.v.; T1-SE, TR/TE 400/6 ms; Pfeil: Myokardinfarkt.



Metallkomplex XV, 100  $\mu\text{mol/kg}$  i.v.; T1-SE, TR/TE 400/6 ms; Pfeil: Myokardinfarkt

#### Beispiel 104: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes I in Ratten

Die Abbildungen zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 24 h nach intravenöser Applikation von 100  $\mu\text{mol}$  Gd/kg KGW des Metallkomplexes I in Ratten akut induziertem Herzinfarkt. Die T<sub>1</sub>-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR: 400 ms, TE: 6 ms; NA: 4; Matrix: 128\*128; Schichtdicke: 2.5 mm) verdeutlichen den starken Signalanstieg im Infarktareal. Die erfolgreiche Induktion eines akuten Myokardinfarkts wurde mittels NBT-Färbung bestätigt.

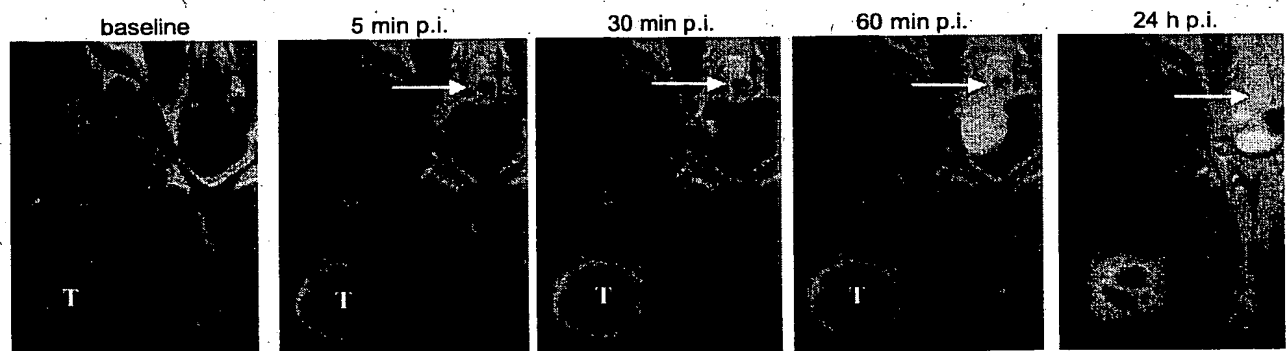


Metallkomplex I, 100  $\mu\text{mol/kg}$  i.v.; SE, TR/TE 400/6 ms; Pfeil: Myokardinfarkt

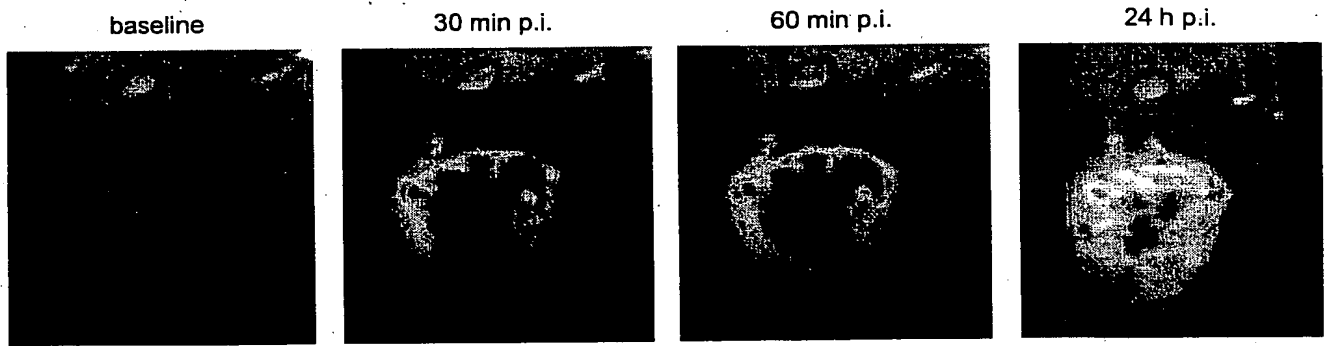
**Beispiel 105: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes XV in VX2-Tumor tragenden Kaninchen**

Die Abbildungen zeigen MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 24 h nach intravenöser Applikation von 200  $\mu\text{mol}$  Gd/kg KGW des Metallkomplexes XV in Kaninchen mit i.m. implantiertem VX2-Tumor. Die  $T_1$ -gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (1.5 T; Sequenz: MPRange; TR 11.1 ms, TE 4.3 ms,  $\alpha$  15°) verdeutlichen den starken Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe. Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt. Zu späten Zeitpunkten (24 h) nach Kontrastmittelapplikation konnte dagegen überraschenderweise eine Signalumkehr beobachtet werden. Der Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe war reduziert, wohingegen die Metastase jetzt einen deutlichen Signalanstieg aufwies.

Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ein deutliches Enhancement des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden. Zu späteren Zeitpunkten (24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus.



Metallkomplex XV, 200  $\mu\text{mol}$  /kg i.v.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11.1/4.3 ms,  $\alpha$  15°; (Pfeil: Metastase; T: Tumor)



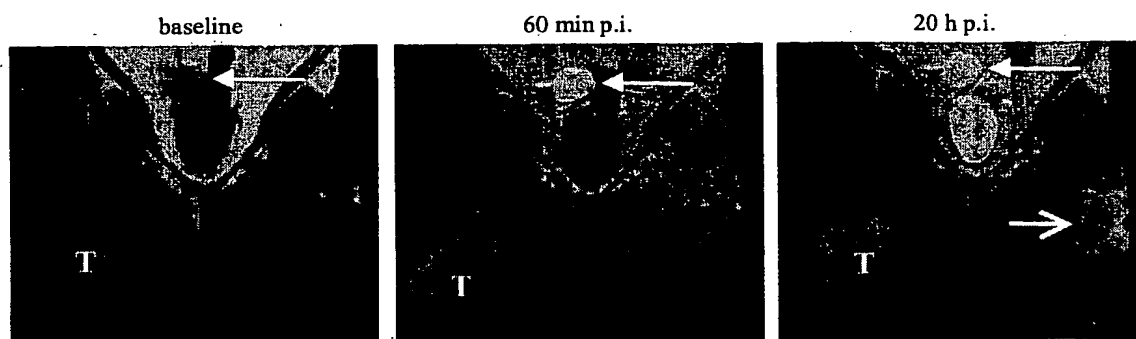
Metallkomplex XV, 200  $\mu\text{mol/kg}$  i.v.; TR/TE 11.1/4.3 ms,  $\alpha$  15°; Primärtumor

#### **Beispiel 106: Tumordarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes I in VX2-Tumortragenden Kaninchen**

Die Abbildungen zeigen MR-Aufnahmen eines iliakalen Lymphknoten sowie des Primärtumors (i.m. implantierter VX2-Tumor) präkontrast, 60 min sowie 20 h nach intravenöser Applikation von 100  $\mu\text{mol Gd/kg KGW}$  von Metallkomplex I in Kaninchen. Die  $T_1$ -gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (1.5 T; Sequenz: MPRange; TR 11.1 ms, TE 4.3 ms,  $\alpha$  15°) verdeutlichen den starken Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe.

Zu einem frühen Zeitpunkt nach Applikation (60 min p.i.) kann ein deutliches Enhancement des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden. Im weiteren Zeitverlauf (20 h p.i.) weitet sich der Signalanstieg auch auf zentralere Regionen des Tumors aus.

Besonders bemerkenswert ist das Enhancement einer pathologischen Struktur (evt. Sekundärtumor oder Nekrose) auf der kontralateralen Seite, die erst in der späten Aufnahme sichtbar wird („late enhancement“).



Metallkomplex I: 100  $\mu$ mol/kg i.v.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11.1/4.3 ms,  $\alpha$  15°;  
(geschlossener Pfeil: Lymphknoten; T: Tumor; offener Pfeil: late enhancement)

## Patentanspruch

1. Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration  $< 10^{-3}$  mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser ( $2 R_h$ )  $> 1$  nm und eine Protonen-Relaxivität im Plasma ( $R^1$ )  $> 10$  l/mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallkomplexe auch als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Lymphknoten eingesetzt werden.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallkomplexe auch als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von infarziertem und nekrotischem Gewebe eingesetzt werden.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallkomplexe auch als MRI-Kontrastmittel zur unabhängigen Darstellung von Nekrosen und Tumoren eingesetzt werden.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Metallkomplexe eingesetzt werden, deren Mizellbildungskonzentration  $< 10^{-4}$  mol/l ist.
6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß



Metallkomplexe eingesetzt werden, deren hydrodynamischer Mizelldurchmesser  $\geq 3$  nm ist, vorzugsweise  $> 4$  nm.

7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Metallkomplexe eingesetzt werden, die eine Protonen-Relaxivity im Plasma von  $> 13$  l/mmol-s, vorzugsweise  $> 15$  l/mmol-s, aufweisen.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel I

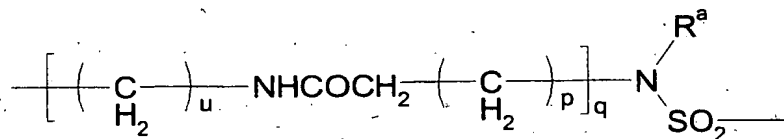


worin

$\text{R}^{\text{F}}$  eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel  $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$  ist, in der

$\text{E}$  ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und  $n$  für die Zahlen 4 - 30 steht,

$\text{L}$  eine direkte Bindung, eine Methylengruppe, eine  $-\text{NHCO}$ -Gruppe, eine Gruppe



wobei  $p$  die Zahlen 0 bis 10,  $q$  und  $u$  unabhängig voneinander die Zahlen 0 oder 1 und

$\text{R}^{\text{a}}$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe, eine  $-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$ -Gruppe oder eine  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ -Kette ist,

die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1 bis 3 Sauerstoffatome, 1 bis 2 >CO-Gruppen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und/oder substituiert ist mit 1 bis 4 Hydroxylgruppen, 1 bis 2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, 1 bis 2 Carboxygruppen, eine Gruppe -SO<sub>3</sub>H- bedeuten,

oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>-Kohlenstoffkette ist, die gegebenenfalls 1 bis 10 Sauerstoffatome, 1 bis 3 -NR<sup>a</sup>-Gruppen, 1 bis 2 Schwefelatome, ein Piperazin, eine -CONR<sup>a</sup>-Gruppe, eine -NR<sup>a</sup>CO-Gruppe, eine -SO<sub>2</sub>-Gruppe, eine -NR<sup>a</sup>-CO<sub>2</sub>-Gruppe, 1 bis 2 -CO-Gruppen, eine Gruppe

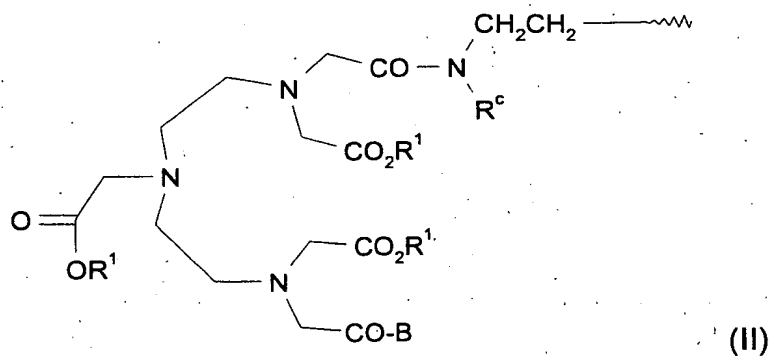
—CO—N—T—N(R<sup>a</sup>)—SO<sub>2</sub>—R<sup>F</sup> oder 1 bis 2 gegebenenfalls

substituierte Aryle enthält und/oder durch diese Gruppen unterbrochen ist, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 -OR<sup>a</sup>-Gruppen, 1 bis 2 Oxogruppen, 1 bis 2 -NH-COR<sup>a</sup>-Gruppen, 1 bis 2 -CONHR<sup>a</sup>-Gruppen, 1 bis 2 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO<sub>2</sub>H-Gruppen, 1 bis 2 Gruppen -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>, wobei

R<sup>a</sup>, R<sup>F</sup> und p und q die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Kette bedeutet, die gegebenenfalls durch 1 bis 2 Sauerstoffatome oder 1 bis 2 -NHCO-Gruppen unterbrochen ist,

K für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht, und zwar für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel II

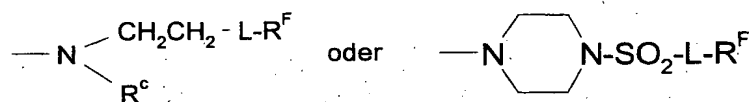


in der  $R^c$ ,  $R^1$  und B unabhängig voneinander sind und

$R^c$  die Bedeutung von  $R^a$  hat oder  $-(CH_2)_m-L-R^F$  bedeutet, wobei  $m$  0, 1 oder 2 ist und L und  $R^F$  die o.g. Bedeutung haben,

$R^1$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 22 - 29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,

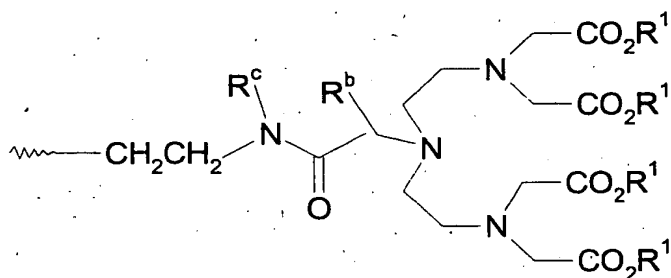
B  $-OR^1$  oder



bedeutet, wobei  $R^1$ , L,  $R^F$  und  $R^c$  die o. g. Bedeutungen haben,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel III

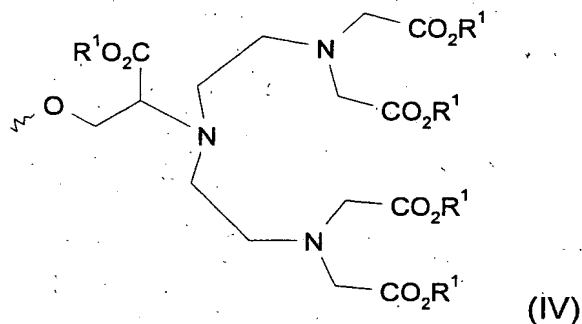


(III)

in der  $R^c$  und  $R^1$  die oben genannten Bedeutungen aufweisen und  $R^b$  die Bedeutung von  $R^a$  hat

oder

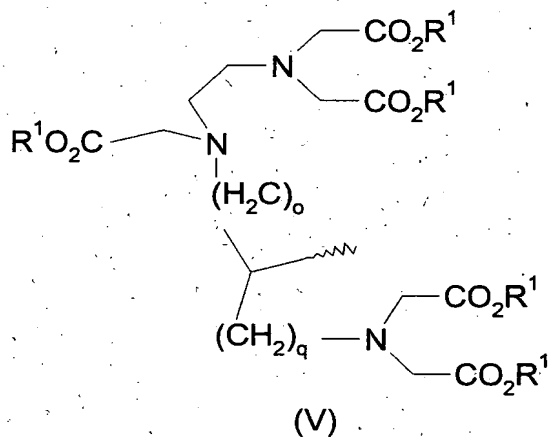
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IV



in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat

oder

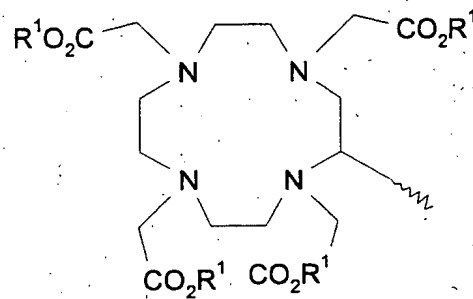
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel V



in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat und o und q für die Ziffern 0 oder 1 stehen und die Summe  $o + q = 1$  ergibt,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VI

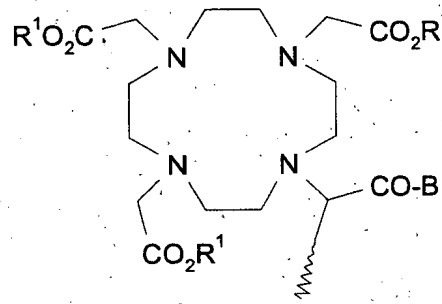


(VI)

in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VII

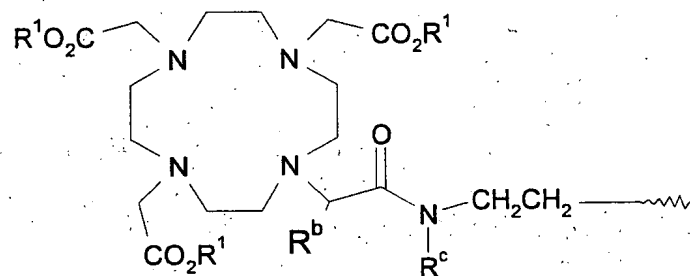


(VII)

in der  $R^1$  und B die oben genannten Bedeutungen haben

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VIII



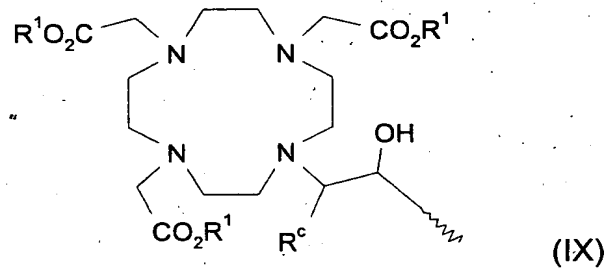
(VIII)

in der  $R^c$  und  $R^1$  die oben genannten Bedeutungen haben und  $R^b$

die s. a. Bedeutung von  $R^a$  hat

oder

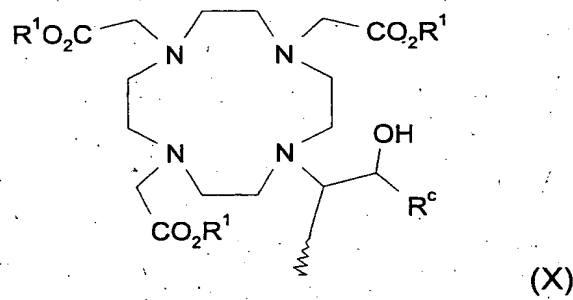
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IX



in der  $R^c$  und  $R^1$  die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

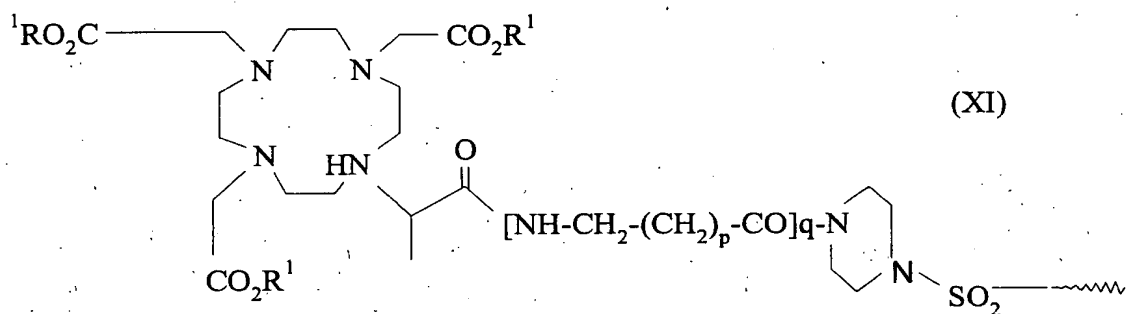
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel X



in der  $R^c$  und  $R^1$  die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

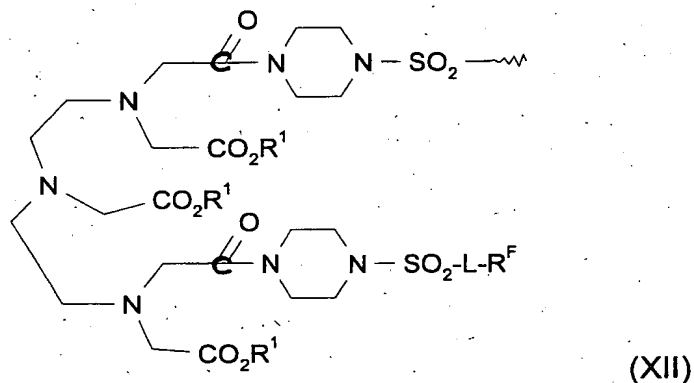
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XI



in der  $R^1$ ,  $p$  und  $q$  die oben genannte Bedeutung haben und  $R^b$  die Bedeutung von  $R^a$  hat.

oder

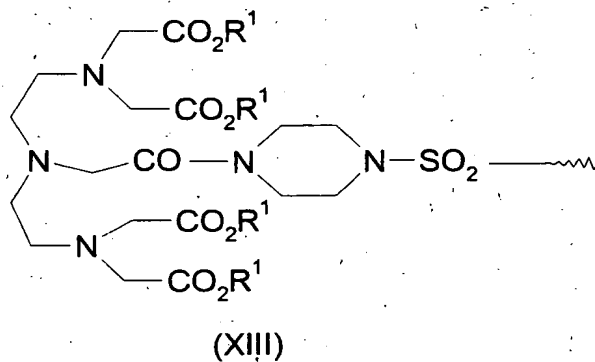
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XII



in der  $L$ ,  $R^F$  und  $R^1$  die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

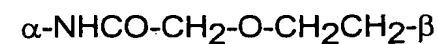
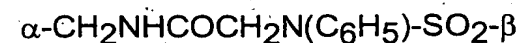
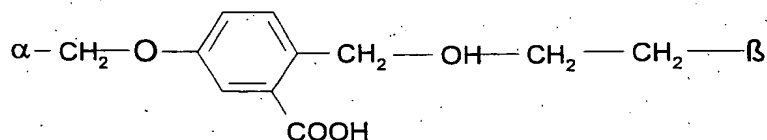
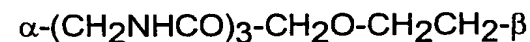
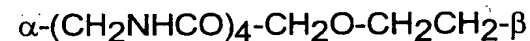
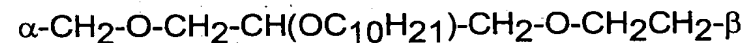
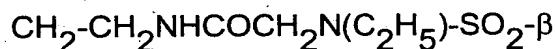
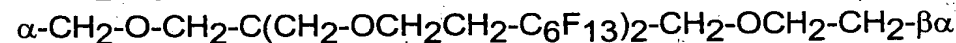
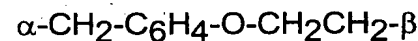
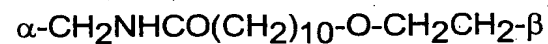
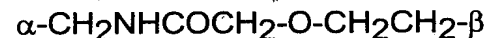
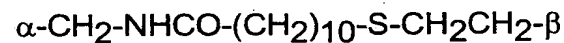
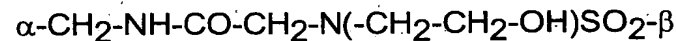
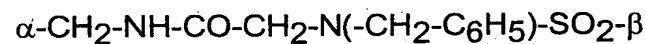
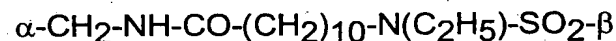
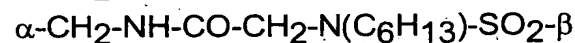
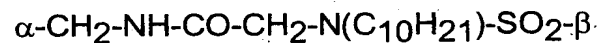
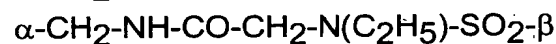
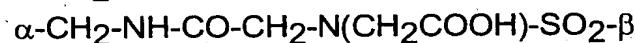
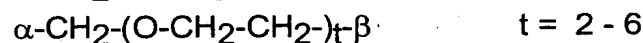
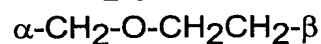
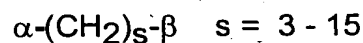
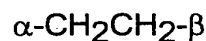
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XIII



in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat,

eingesetzt werden.

9. Verwendung nach Anspruch 8,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel I eingesetzt werden, in der L für





$\alpha$ -NH-CO- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>]-SO<sub>2</sub>- $\beta$   
 $\alpha$ -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>2</sub>OH)]-SO<sub>2</sub>- $\beta$

steht und worin  $\alpha$  die Bindungsstelle zum Komplexbildner oder Metallkomplex K und  $\beta$  die Bindungsstelle zum Fluorrest darstellt.

10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden, in der n in der Formel -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E für die Zahlen 4-15 steht und/oder E in dieser Formel ein Fluoratom bedeutet.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die folgenden Verbindungen eingesetzt werden:
  - Gadolinium-Komplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-{4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin-1-yl}-pentyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,

- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-heptafluorheptacyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5,9-dioxo-9-{4-perfluorocetyl}-piperazin-1-yl]-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorocetyl-sulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-oxa-1H,1H,2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluor-tetradecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-henicosafuor-nonadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluorocetylsulfonyl)-tridecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorocetylsulfonyl)-8-phenyl-octyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



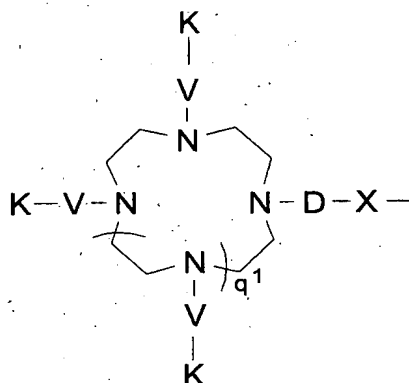
worin

A ein Molekülteil ist, der 2 - 6 Metallkomplexe enthält, die direkt oder über einen Linker an ein Stickstoffatom einer ringförmigen Gerüstkette gebunden sind

und

- $R^F$  eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel  $-C_nF_{2n}E$  ist, in der  
E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt  
und n für die Zahlen 4 - 30 steht,

wobei das Molekülteil A die folgende Struktur aufweist:

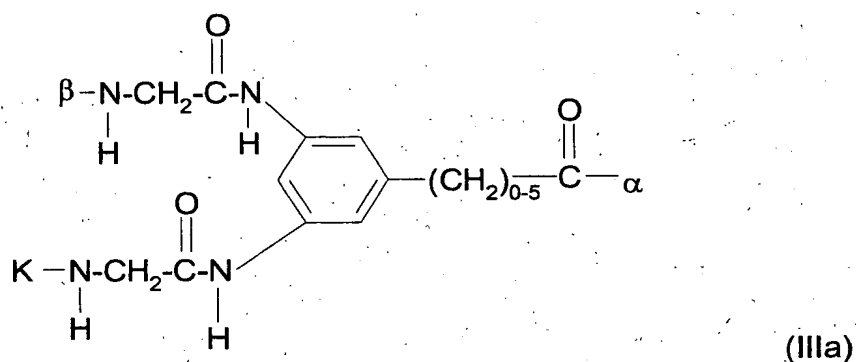
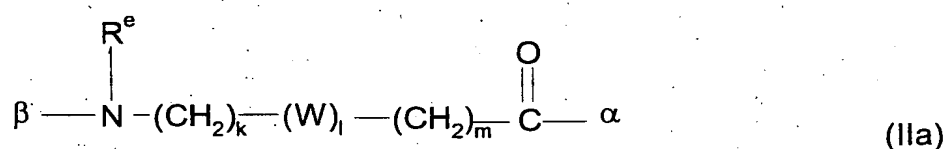


wobei

- $q^1$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,
- K für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht,
- X eine direkte Bindung zur Perfluoralkylgruppe, eine Phenylengruppe oder eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylenkette ist, die gegebenenfalls 1 - 15 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefelatome, 1 - 10 Carbonyl-, 1 - 10  $(NR^d)$ -, 1 - 2  $NR^dSO_2$ -, 1 - 10  $CONR^d$ -, 1 Piperidin-, 1 - 3  $SO_2$ -, 1 - 2 Phenylengruppen enthält oder gegebenenfalls durch 1 - 3 Reste  $R^F$  substituiert ist, worin  $R^d$  für ein

Wasserstoffatom, eine Phenyl-, Benzyl- oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls 1 - 2 NHCO-, 1 - 2 CO-Gruppen, 1 - 5 Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1-5 Methoxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 3 R<sup>F</sup>-Reste substituiert ist

- V eine direkte Bindung oder eine Kette der allgemeinen Formel IIa oder IIIa ist:



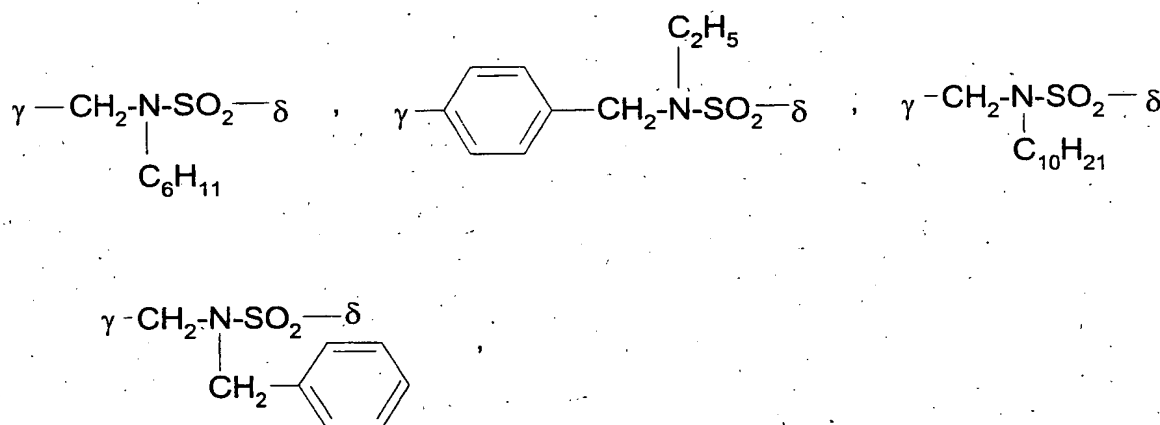
worin

- R<sup>e</sup> ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer Carboxy-, einer Methoxy- oder einer Hydroxygruppe,
- W eine direkte Bindung, eine Polyglycolethergruppe mit bis zu 5 Glycoleinheiten oder ein

Molekülteil der allgemeinen Formel IVa ist

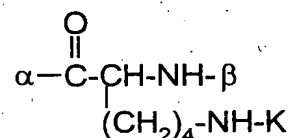
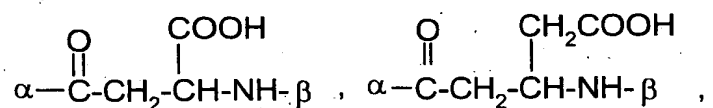
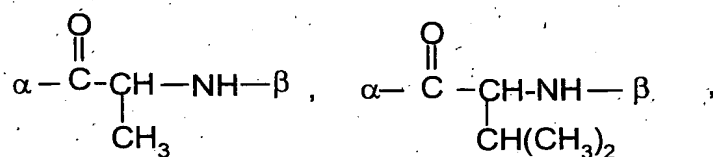
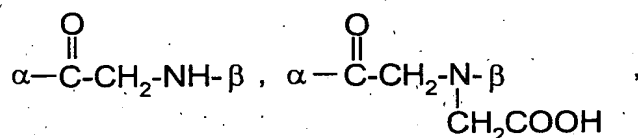




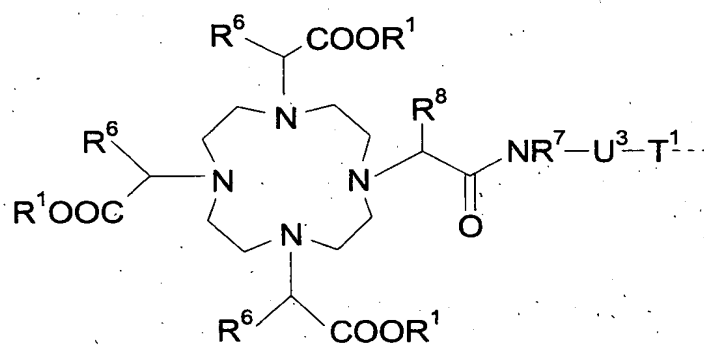


wobei  
 $\gamma$  an D und  $\delta$  an  $\text{R}^{\text{F}}$  bindet.

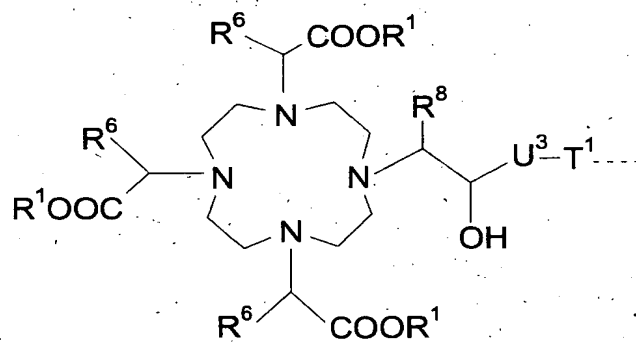
15. Verwendung nach Anspruch 12,  
 dadurch gekennzeichnet, dass  
 die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der V  
 ein Molekülteil mit einer der folgenden Strukturen ist



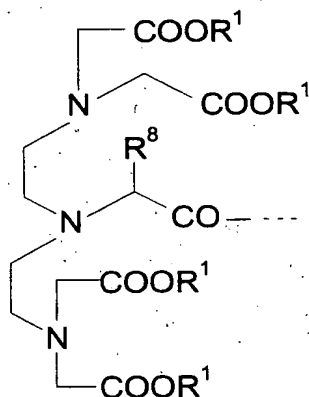
16. Verwendung nach Anspruch 12,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der K  
einen Komplex der allgemeinen Formel Va, VIa, VIIa oder VIIIa darstellt



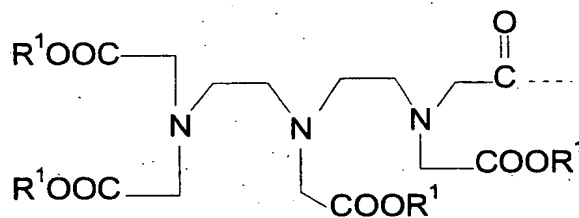
(Va)



(VIa)



(VIIa)



(VIIIa)

wobei

- $R^1$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 ist,
- $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte  $C_1$ - $C_{30}$ -Alkylkette ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch 1 -5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy- oder 1 Phenylgruppe(n) und/oder gegebenenfalls durch 1 - 10 Sauerstoffatome, 1 Phenyl- oder 1 Phenylendioxygruppe unterbrochen ist
- $R^6$  ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter  $C_1$ - $C_7$ -Alkylrest, ein Phenyl- oder Benzylrest ist,
- $R^7$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch eine Hydroxy- oder Carboxygruppe,
- $U^3$  eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenyl-, 1 - 3 Phenylendioxy-, 1 - 3 Phenylidenimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylendioxy-, 1 Harnstoff-, 1 Thioharnstoff-, 1 - 2 Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoffatome enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Amino-gruppen substituierte, geradkettige, verzweigte, gesättigte oder unge-



sättigte C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylengruppe ist, wobei die gegebenenfalls enthaltenen Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können

- T<sup>1</sup> für eine -CO-β, -NHCO-β oder -NHCS-β-Gruppe steht, wobei β die Bindungsstelle an V darstellt.

17. Verwendung nach Anspruch 16,

dadurch gekennzeichnet, dass

die für U<sup>3</sup> stehende C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylenkette die Gruppen

-CH<sub>2</sub>NHCO-, -NHCOCH<sub>2</sub>O-, -NHCOCH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, -N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-,

-NHCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, -NHCSNHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- enthält und/oder durch die Gruppen -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH substituiert ist.

18. Verwendung nach Anspruch 16,

dadurch gekennzeichnet, dass

U<sup>3</sup> für eine

-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, -C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,

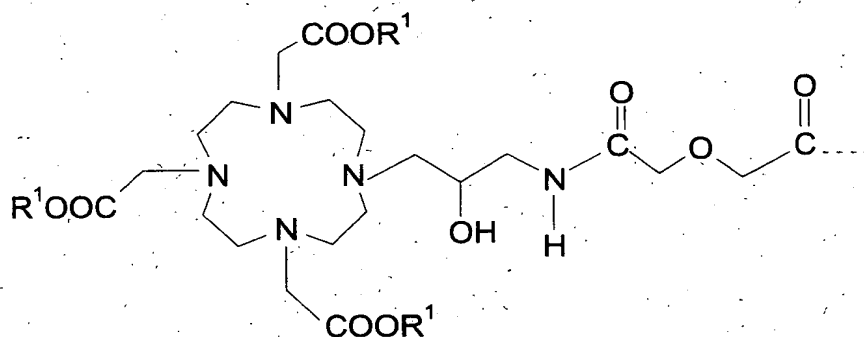
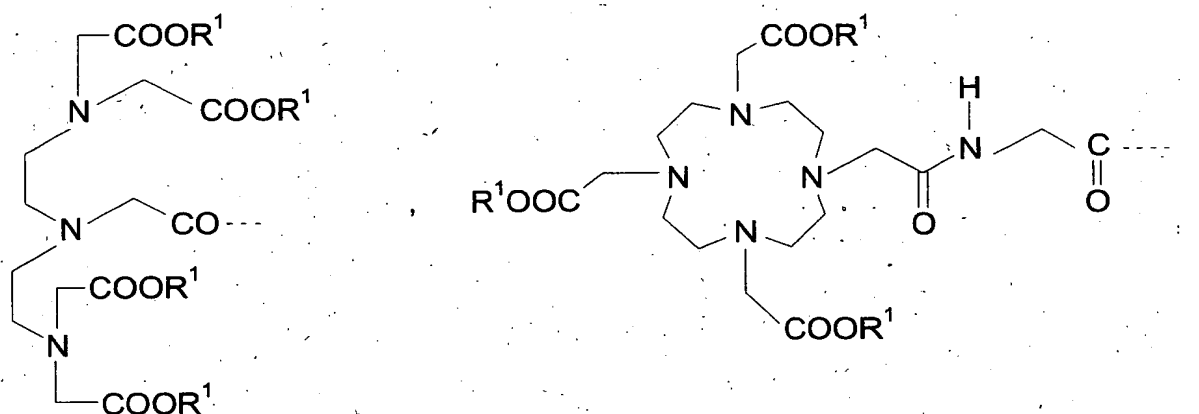
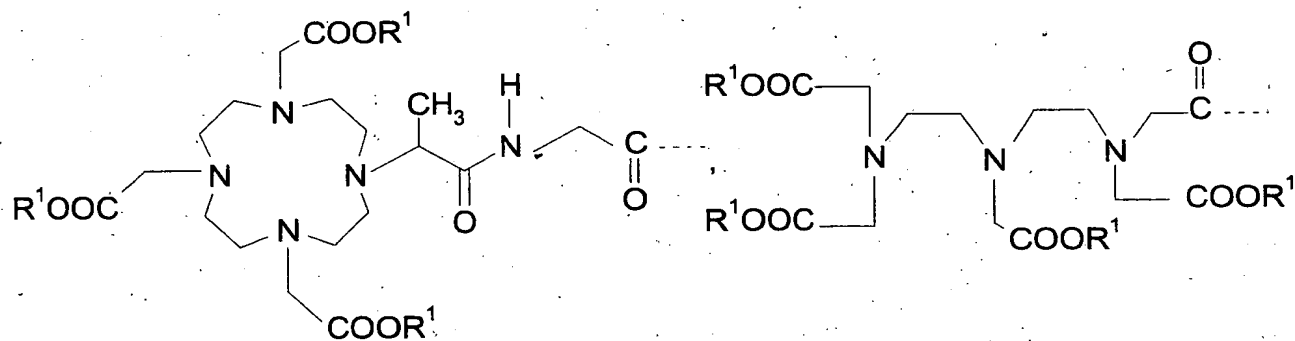
-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-gruppe steht.

19. Verwendung nach Anspruch 12,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der K eine der folgenden Strukturen aufweist:



20. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 19,  
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der die  
Perfluoralkylkette  $\text{R}^F$   $-\text{C}_6\text{F}_{13}$ ,  $-\text{C}_8\text{F}_{17}$ ,  $-\text{C}_{10}\text{F}_{21}$  oder  $-\text{C}_{12}\text{F}_{25}$  ist.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 20,

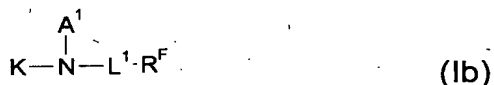
dadurch gekennzeichnet, dass

1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-(carboxylatomethyl)-10-[N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diyl])-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl]- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan eingesetzt wird.

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

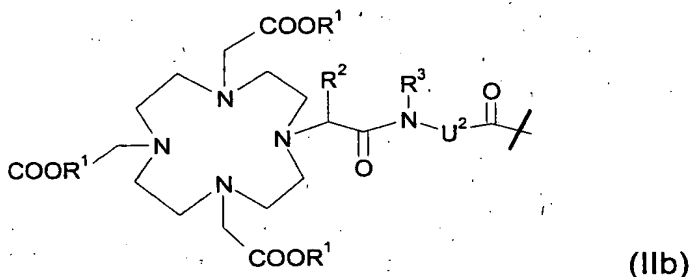
dadurch gekennzeichnet, dass

als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



worin

K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIb



wobei R¹ für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70,

R² und R³

für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, -CH<sub>2</sub>OH oder -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>,

U² für den Rest L¹, wobei aber L¹ und U² unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können, steht,

bedeutet,

$A^1$  ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_{30}$ -Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2  $COOH$ -Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5  $OR^9$ -Gruppen, mit  $R^9$  in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines  $C_1$ - $C_7$ -Alkylrestes, oder  $-L^1-R^F$  bedeutet,

$L^1$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_{30}$ -Alkylengruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5  $-NH-CO$ -Gruppen, 1-5  $-CO-NH$ -Gruppen, durch eine gegebenenfalls durch eine  $COOH$ -Gruppe substituierte Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome, 1-2  $-N(B^1)-SO_2$ -Gruppen, und/oder 1-2  $-SO_2-N(B^1)$ -Gruppen mit  $B^1$  in der Bedeutung von  $A^1$ , eine  $NHCO$ -Gruppe, eine  $CONH$ -Gruppe, eine  $N(B^1)-SO_2$ -Gruppe, oder eine  $-SO_2-N(B^1)$ -Gruppe und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest  $R^F$ , bedeutet und

$R^F$  einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel  $C_nF_{2n}E$ ,

wobei  $n$  für die Zahlen 4-30 steht und

$E$  für ein endständiges Fluoratom, Chloratom, Bromatom, Iodatom oder ein Wasserstoffatom steht,

bedeutet,

und gegebenenfalls vorhandene Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

eingesetzt werden.

23. Verwendung nach Anspruch 22,

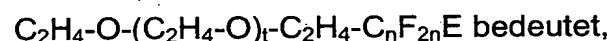
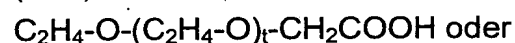
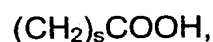
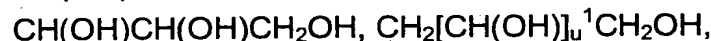
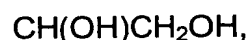
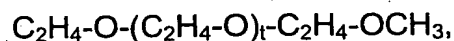
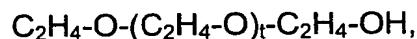
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe bedeuten.

24. Verwendung nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der A<sup>1</sup> Wasserstoff, einen C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylrest  
die Reste C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-O-CH<sub>3</sub>,



wobei

s für die ganzen Zahlen 1 bis 15,

t für die ganzen Zahlen 0 bis 13,

u<sup>1</sup> für die ganzen Zahlen 1 bis 10,

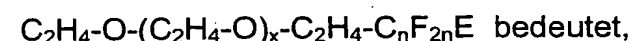
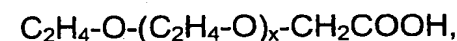
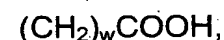
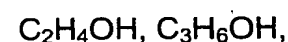
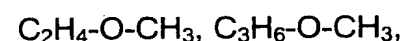
n für die ganzen Zahlen 4 bis 20 steht, und

E für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome  
sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

## 25. Verwendung nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der A<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,



wobei

x für die ganzen Zahlen 0 bis 5,

y für die ganzen Zahlen 1 bis 6,

w für die ganzen Zahlen 1 bis 10,

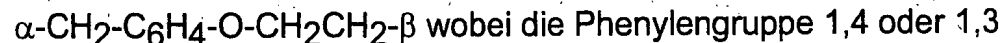
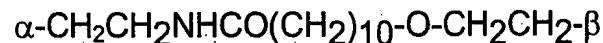
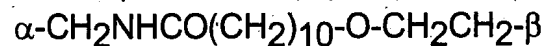
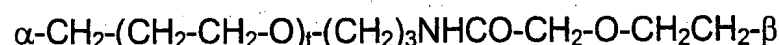
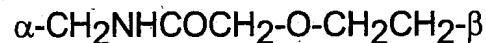
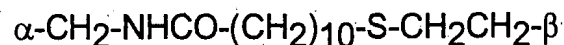
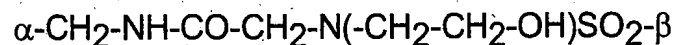
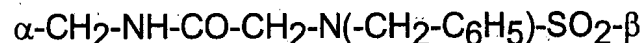
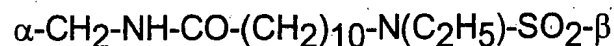
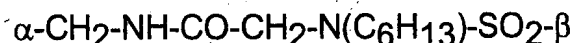
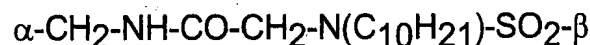
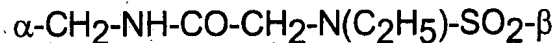
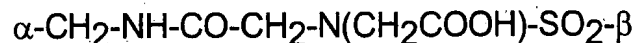
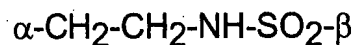
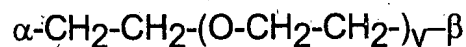
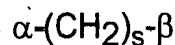
n für die ganzen Zahlen 4 bis 15 und

E für ein Fluoratom steht, sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

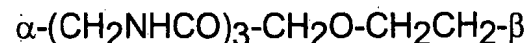
26. Verwendung nach Anspruch 22,

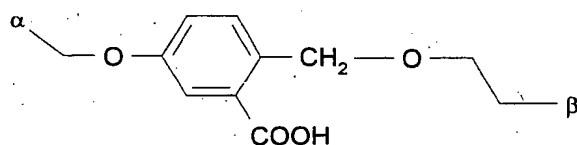
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der L<sup>1</sup>



verknüpft ist





- $\alpha$ -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NHCO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NHCO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>]-SO<sub>2</sub>- $\beta$
- $\alpha$ -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(OH)(CH<sub>2</sub>OH)]-SO<sub>2</sub>- $\beta$  bedeutet,

wobei

s für die ganzen Zahlen 1 bis 15 und

y für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

27. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der L<sup>1</sup>

$\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,

$\alpha$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>- $\beta$ ,

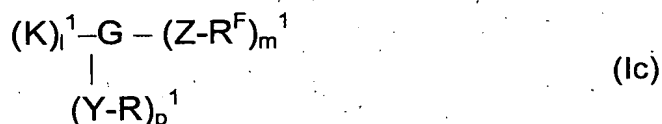
$\alpha\text{-CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_y\text{-}\beta$ ,  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}\beta$ , Bsp. 10  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ ,  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ ,  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_y\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{NHCO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ ,  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ ,  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ ,  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH(OC}_{10}\text{H}_{21}\text{)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$ ,  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$  oder  
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$  bedeutet,  
 wobei  
 y für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

28. Verwendung nach Anspruch 22,  
 dadurch gekennzeichnet, dass  
 die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der R<sup>F</sup>  
 einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel  
 C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E bedeutet, wobei n für die Zahlen 4 bis 15 steht und E für ein  
 endständiges Fluoratom steht.
29. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 bis 28,  
 dadurch gekennzeichnet, dass  
 die folgenden Verbindungen eingesetzt werden:
- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluor-tridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
  - 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)säure-N-(3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl)-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
  - 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex



- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,15-tetraoxa-12-aza-15-oxo-C<sub>17</sub>-C<sub>26</sub>-hepta-decafluor)hexacosyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex.

30. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen mit Zuckerresten der allgemeinen Formel Ic

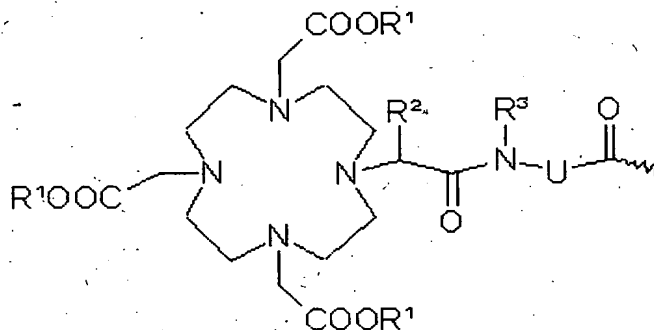


in der

R einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt,

R<sup>F</sup> eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIc steht,



(IIc)

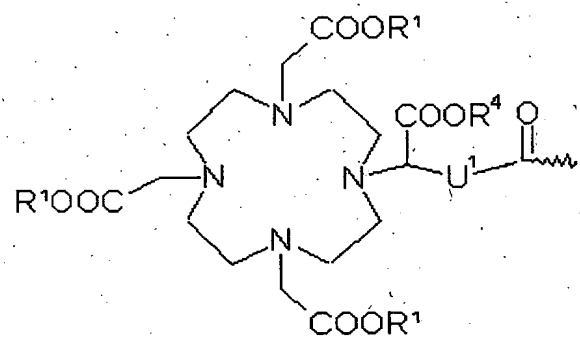
in der

$R^1$  ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet, mit der Maßgabe, daß mindestens zwei  $R^1$  für Metallionenäquivalente stehen

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl, Benzyl, Phenyl,  $-CH_2OH$  oder  $-CH_2OCH_3$  darstellen und

$U$   $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ ,  $-(CH_2)_{1-5}-\omega$ , eine Phenylengruppe,  $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$ ,  $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$  oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3  $-CONH$ -gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3- $(CH_2)_{0-5}COOH$ -Gruppen substituierte  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl- oder  $C_7$ - $C_{12}$ - $C_6H_4-O$ -Gruppe darstellt, wobei  $\omega$  für die Bindungsstelle an  $-CO-$  steht,

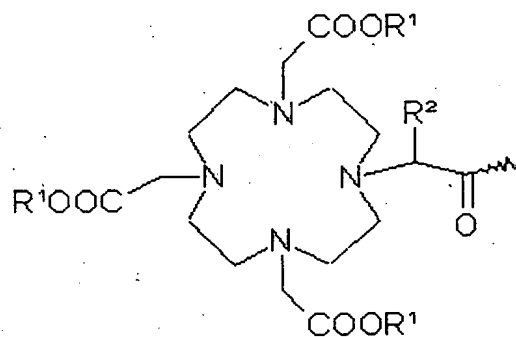
oder  
der allgemeinen Formel IIIc



(IIIc)

in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat,  $R^4$  Wasserstoff oder ein unter  $R^1$  genanntes Metallionenäquivalent darstellt und  $U^1$   $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$  darstellt, wobei  $\omega$  die Bindungsstelle an  $-CO-$  bedeutet

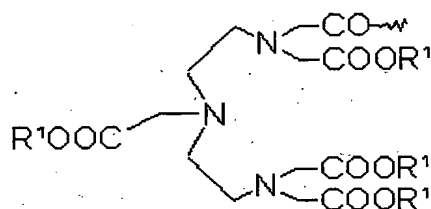
oder der allgemeinen Formel IVc



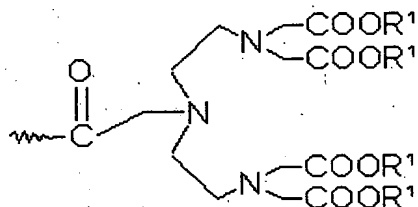
(IVc)

in der R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel VcA oder VcB



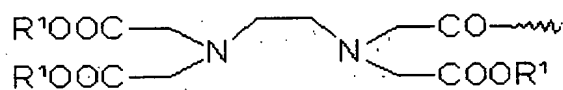
(VcA)



(VcB)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

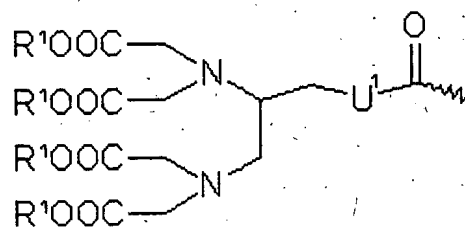
oder der allgemeinen Formel VIc



(VIc)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIIc

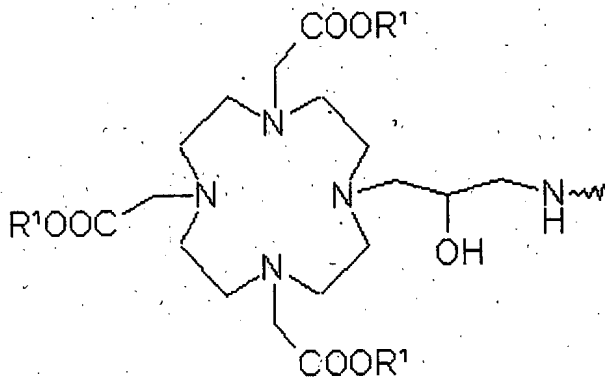


(VIIc)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

U¹ -C₆H₄-O-CH₂-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

oder der allgemeinen Formel VIIIc



(VIIIc)

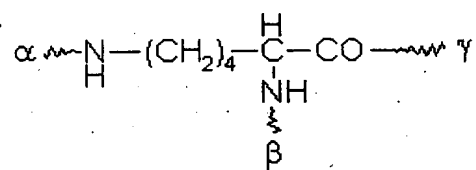
in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

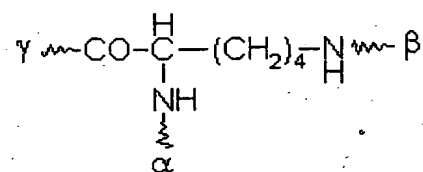
G für den Fall, daß K die Metallkomplexe IIc bis VIIc bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den

bis i) darstellt

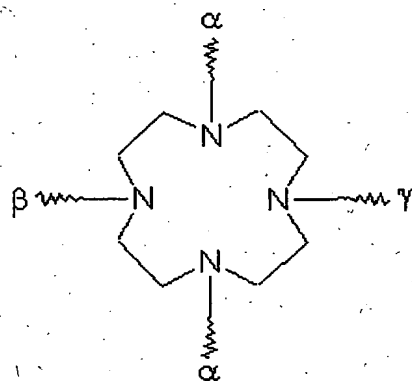
(a)



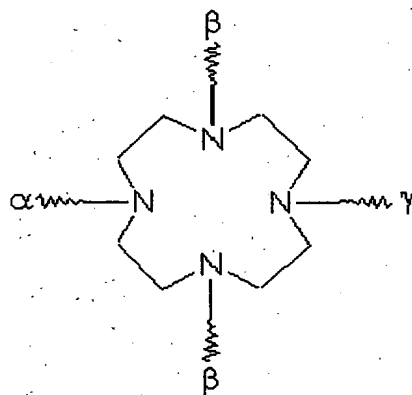
(b)



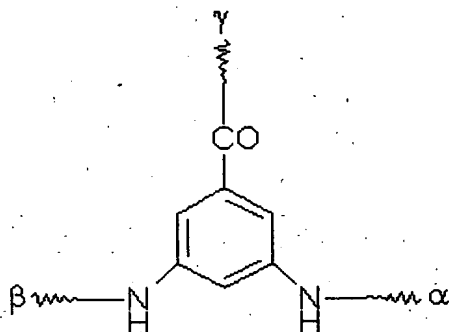
(c)



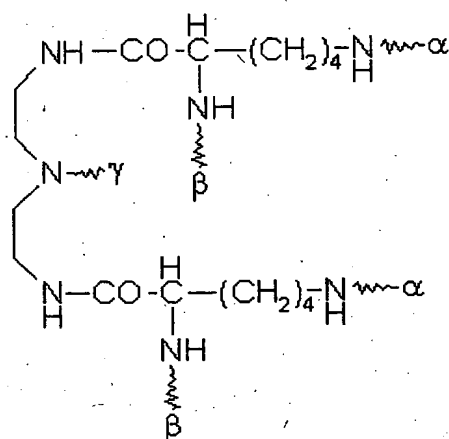
(d)



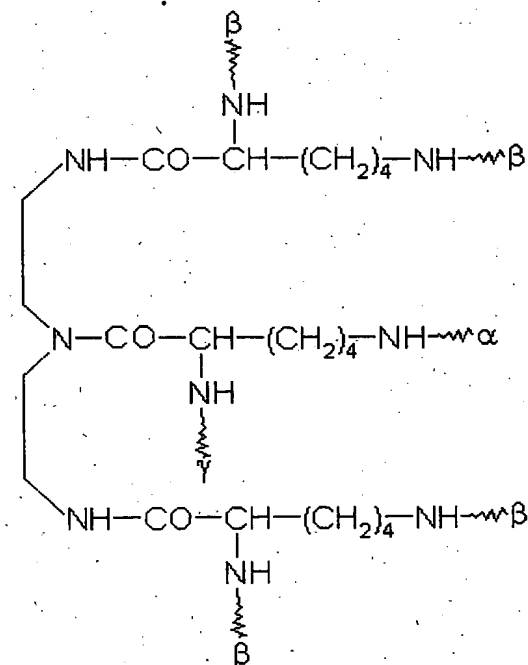
(e)



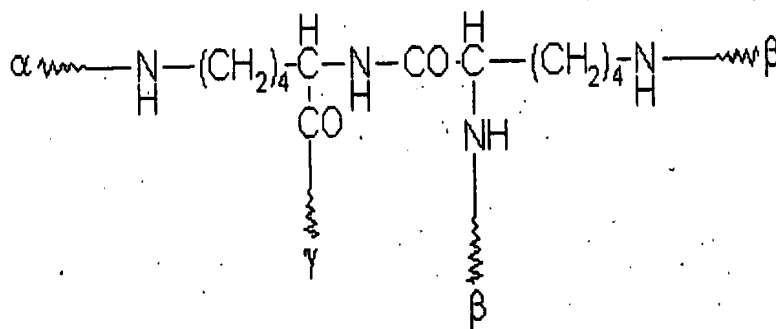
(f)



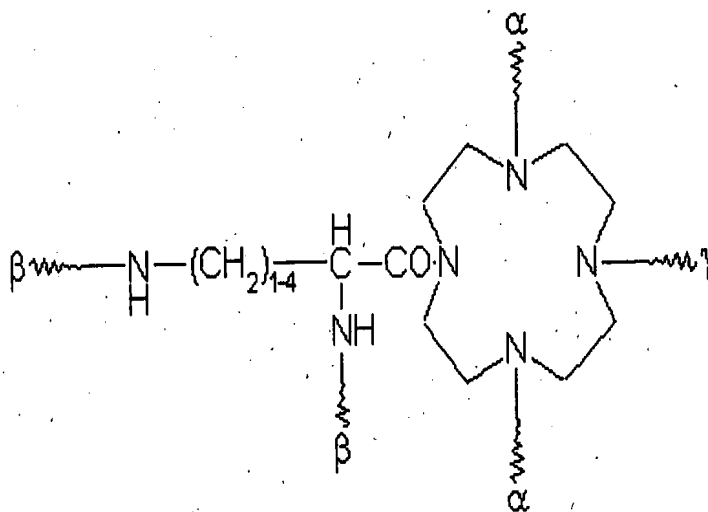
(g)



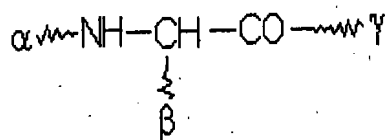
(h)



(i)



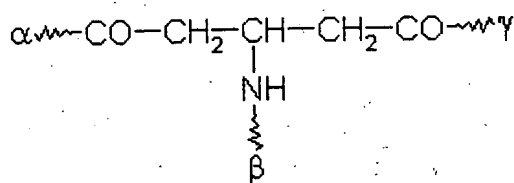
(j)



und

G für den Fall, daß K den Metallkomplex VIIIc bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus k) oder l) darstellt

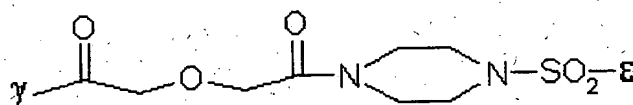
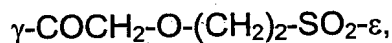
(I)



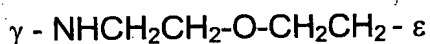
wobei  $\alpha$  die Bindungsstelle von G an den Komplex K bedeutet,  $\beta$  die Bindungsstelle von G zum Rest Y ist und  $\gamma$  die Bindungsstelle von G zum Rest Z darstellt

Y  $-\text{CH}_2-$ ,  $\delta-(\text{CH}_2)_{(1-5)}\text{CO}-\beta$ ,  $\delta-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$  oder  $\delta-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$  bedeutet, wobei  $\delta$  die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und  $\beta$  die Bindungsstelle zum Rest G ist

Z für



oder



steht, wobei  $\gamma$  die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und  $\epsilon$  die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest  $\text{R}^F$  bedeutet

und

$l^1, m^1$  unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten und

$p^1$  die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet,

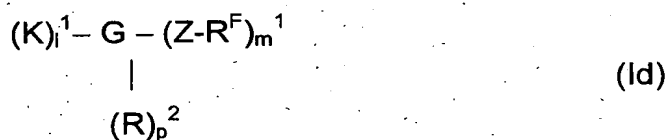
eingesetzt werden.



31. Verwendung nach Anspruch 30,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der R  
einen Monosaccharidrest mit 5 bis 6 C-Atomen oder dessen Desoxy-  
Verbindung darstellt, vorzugsweise Glucose, Mannose oder Galactose.
32. Verwendung nach Anspruch 30,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der R<sup>2</sup>  
und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten  
und/oder E in der Formel -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E ein Fluoratom bedeutet.
33. Verwendung nach Anspruch 30,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der G  
den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.
34. Verwendung nach Anspruch 30,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der Z
- $$\gamma - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N} - \text{SO}_2 - \epsilon$$
- bedeutet, wobei  $\gamma$  die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und  $\epsilon$  die  
Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest R<sup>F</sup> bedeutet und/oder Y  
 $\delta$ -CH<sub>2</sub>CO- $\beta$  bedeutet, wobei  $\delta$  die Bindungsstelle zum Zuckerrest R  
darstellt und  $\beta$  die Bindungsstelle zum Rest G darstellt.
35. Verwendung nach Anspruch 30,  
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der U im Metallkomplex K  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$  darstellt, wobei  $\omega$  für die Bindungsstelle an  $-\text{CO}-$  steht.

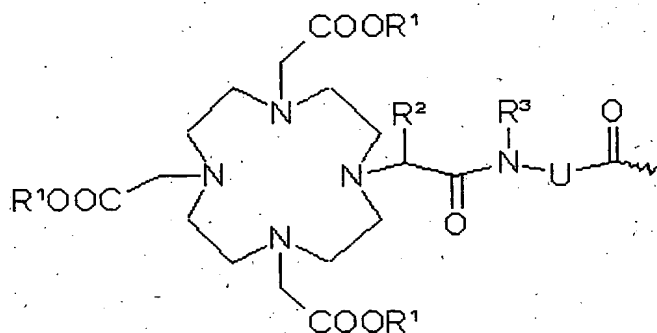
36. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass der Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid eingesetzt wird.
37. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen mit polaren Resten der allgemeinen Formel Id



in der

$\text{R}^{\text{F}}$  eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel  $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$  ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IId steht,



(IId)

in der

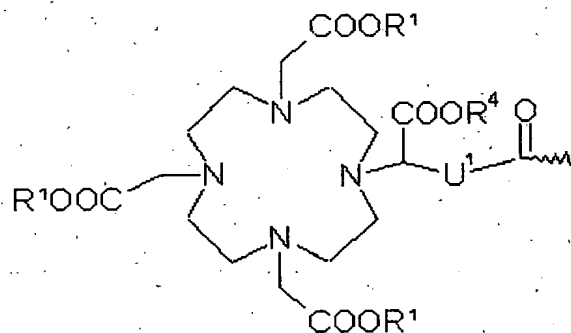
$R^1$  ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet, mit der Maßgabe, daß mindestens zwei  $R^1$  für Metallionenäquivalente stehen

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl, Benzyl, Phenyl,  $-CH_2OH$  oder  $-CH_2OCH_3$  darstellen und

U  $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ ,  $-(CH_2)_{1-5}-\omega$ , eine Phenylengruppe,  $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$ ,  $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$  oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3  $-CONH$ -gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3  $-(CH_2)_{0-5}COOH$ -Gruppen substituierte  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkylen- oder  $C_7$ - $C_{12}$ - $C_6H_4-O$ -Gruppe darstellt, wobei  $\omega$  für die Bindungsstelle an  $-CO-$  steht,

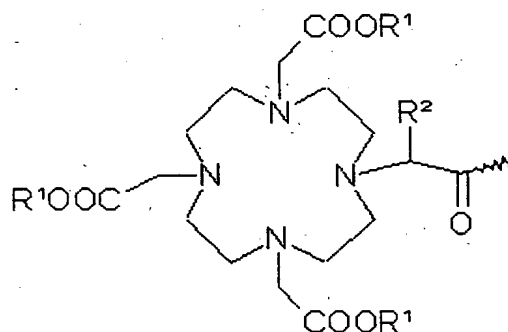
oder

der allgemeinen Formel IIIId



(IIIId)

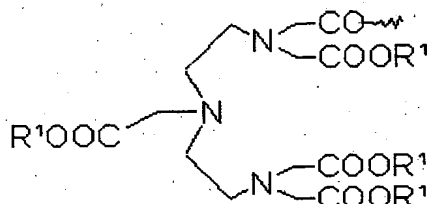
in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat,  $R^4$  Wasserstoff oder ein unter  $R^1$  genanntes Metallionenäquivalent darstellt und  $U^1$   $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$  darstellt, wobei  $\omega$  die Bindungsstelle an  $-CO-$  bedeutet oder der allgemeinen Formel IVd



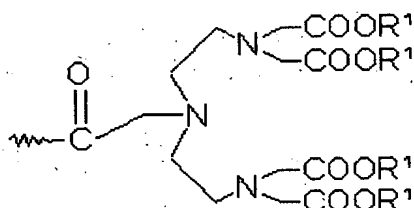
(IVd)

in der  $R^1$  und  $R^2$  die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel VdA oder VdB



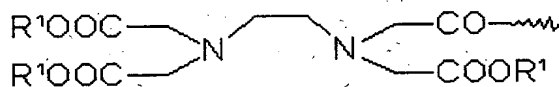
(VdA)



(VdB)

in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat,

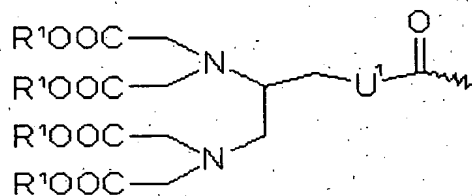
oder der allgemeinen Formel VIId



(VIId)

in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIIId



(VIIId)

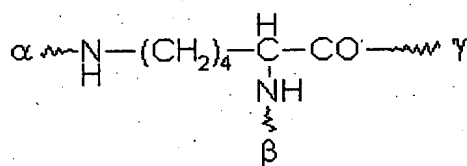
in der  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat und

$U^1$   $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$  darstellt, wobei  $\omega$  die Bindungsstelle an  $-CO-$  bedeutet

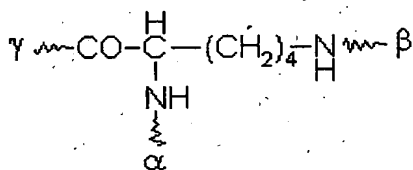
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

G einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis g) darstellt

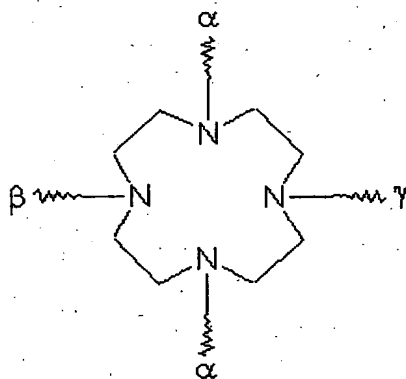
(a)



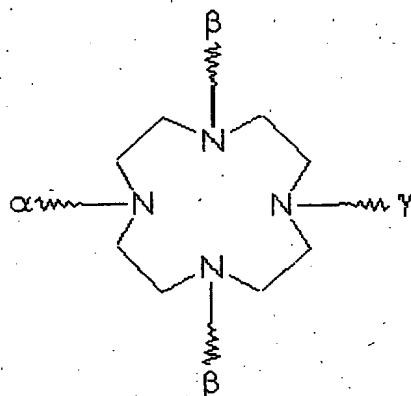
(b)



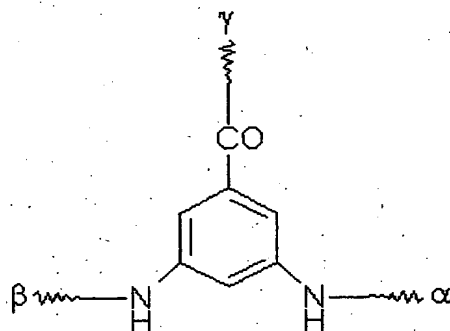
(c)



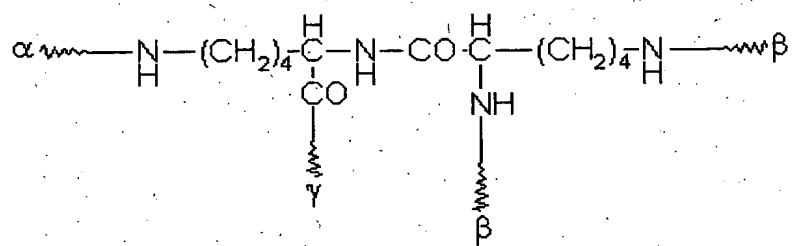
(d)



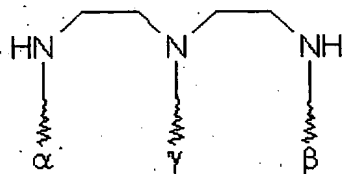
(e)



(f)



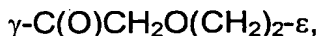
(g)



wobei  $\alpha$  die Bindungsstelle von G an den Komplex K bedeutet,  $\beta$  die Bindungsstelle von G zum Rest R ist und  $\gamma$  die Bindungsstelle von G zum Rest Z darstellt

Z

für



R

steht, wobei  $\gamma$  die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und  $\varepsilon$  die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest  $R_f$  bedeutet

einen polaren Rest ausgewählt aus den Komplexen K der allgemeinen Formeln IId bis VIId darstellt, wobei  $R^1$  hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20, 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,

und die Reste  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , U und  $U^1$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen

oder

den Folsäurerest

oder

eine über  $-\text{CO}-$  oder  $\text{SO}_2-$  an den Rest G gebundene Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,

gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5  $-\text{NHCO}-$ Gruppen, 1-5  $-\text{CONH}-$ Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5  $-\text{NH}-$ Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2  $\text{NH}_2$ -Gruppen, 1-2  $-\text{COOH}$ -Gruppen, oder 1-2  $-\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppen substituiert sein können

oder

gegebenenfalls substituiert mit 1-8 OH-Gruppen, 1-5  $-\text{COOH}$ -Gruppen, 1-2  $\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppen, 1-5  $\text{NH}_2$ -Gruppen, 1-5  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxygruppen,

und

$l^1$ ,  $m^1$ ,  $p^2$  unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

eingesetzt werden.

38. Verwendung nach Anspruch 37,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der K  
für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IId, IIId, VdB oder VIId  
steht.
39. Verwendung nach Anspruch 37,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der der  
polare Rest R die Bedeutung des Komplexes K hat, vorzugsweise der  
Komplexe K der allgemeinen Formeln IId, IIId, VdA oder VIId.
40. Verwendung nach Anspruch 37,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der der  
polare Rest R folgende Bedeutungen hat:
- C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H
  - C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH
  - C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH
  - C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH
  - C(O)CH<sub>2</sub>NH-C(O)CH<sub>2</sub>COOH
  - C(O)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH
  - C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH
  - SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH
  - C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(m-COOH)<sub>2</sub>
  - C(O)CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(m-COOH)<sub>2</sub>
  - C(O)CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-m-SO<sub>3</sub>H
  - C(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH
  - C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH
  - C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH
  - C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH
  - C(O)CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H
  - C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH



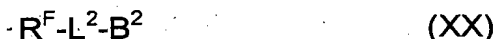
$-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$   
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-9}\text{CH}_3$   
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-9}\text{H}$   
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$   
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH})_2$   
 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-(m\text{-OCH}_2\text{COOH})_2$   
 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$

vorzugsweise  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_4\text{CH}_3$ .

41. Verwendung nach Anspruch 37,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der der  
polare Rest R der Folsäurerest ist.
42. Verwendung nach Anspruch 37,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der G  
den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.
43. Verwendung nach Anspruch 37,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der U  
im Metallkomplex K die Gruppe  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2-$  darstellt,  
wobei  $\omega$  für die Bindungsstelle an  $-\text{CO}-$  steht.
44. Verwendung nach einem der Ansprüche 37-43,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
der Gadolinium-Komplex von 2,6-N,N'-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-  
1,4,7,10-tetraäzacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-  
lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin)-amid eingesetzt wird.

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe galenische Formulierungen eingesetzt werden, die paramagnetische perfluoralkylhaltige Metallkomplexe der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und/oder Id und diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen beinhalten, vorzugsweise gelöst in einem wässrigen Lösungsmittel.

46. Verwendung nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, dass als diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen solche der allgemeinen Formel XX verwendet werden:



worin  $R^F$  einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt,  $L^2$  für einen Linker und  $B^2$  für eine hydrophile Gruppe steht.

47. Verwendung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass der Linker  $L^2$  eine direkte Bindung, eine  $-SO_2$ -Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen ist, welche mit einer oder mehreren  $-OH$ ,  $-COO^-$ ,  $-SO_3$ -Gruppen substituiert sein kann und/oder gegebenenfalls eine oder mehrere  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-CONR^9$ ,  $-NR^9CO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-PO_4^-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^9$ -Gruppen, einen Arylring oder ein Piperazin enthält, wobei  $R^9$  für einen  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylrest steht, welcher wiederum ein oder mehrere O-Atome enthalten kann und/oder mit  $-COO^-$  oder  $SO_3$ -Gruppen substituiert sein kann.

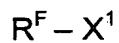
48. Verwendung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophile Gruppe B<sup>2</sup> ein Mono- oder Disaccharid, eine oder mehrere benachbarte -COO<sup>-</sup> oder -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Gruppen, eine Dicarbonsäure, eine Isophthalsäure, eine Picolinsäure, eine Benzolsulfonsäure, eine Tetrahydropyrandicarbonsäure, eine 2,6-Pyridindicarbonsäure, ein quartäres Ammoniumion, eine Aminopolycarbonsäure, eine Aminodipolyethylenglycolsulfonsäure, eine Aminopolylethylenglycolgruppe, eine SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH-Gruppe, eine Polyhydroxyalkylkette mit mindestens zwei Hydroxylgruppen oder eine oder mehrere Polyethylenglycolketten mit mindestens zwei Glycoleinheiten ist, wobei die Polyethylenglycolketten durch eine -OH oder -OCH<sub>3</sub>-Gruppe terminiert sind.

49. Verwendung nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, dass als diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen Konjugate aus α-, β-, oder γ-Cyclodextrin und Verbindungen der allgemeinen Formel XXII eingesetzt werden:



worin A<sup>2</sup> für ein Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül, L<sup>3</sup> für einen Linker und R<sup>F</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen steht; und wobei der Linker L<sup>3</sup> eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist, welche durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, ein oder mehrere CO-, SO<sub>2</sub>-, CONH-, NHCO-, CONR<sup>10</sup>-, NR<sup>10</sup>CO-, NH-, NR<sup>10</sup>-Gruppen oder ein Piperazin unterbrochen sein kann, wobei R<sup>10</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylrest ist.

50. Verwendung nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, dass als diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen solche der allgemeinen Formel XXI eingesetzt werden:



(XXI)

worin  $R^F$  einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt und  $X^1$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Reste ist (n ist dabei eine Zahl zwischen 1 und 10):

